

VERLAUFSBEURTEILUNG DER PULMONALEN HYPERTONIE
MITTELS NICHT-INVASIVER PARAMETER

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Burcu Karadas-Karatoprak
aus Bad Nauheim

Gießen 2013

Aus der Medizinischen Klinik II
des Zentrums für Innere Medizin

Direktor: Prof. Dr. Werner Seeger

Der Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH,
Standort Giessen

Gutachter: Prof. Dr. Olschewski

Gutachter: Prof. Dr. Menges

Tag der Disputation: 17.06.2015

GLIEDERUNG	Seite
1 EINLEITUNG	1
1.1. Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1. Definition	1
1.1.2. Epidemiologie	1
1.1.3. Schweregradeinteilung	2
1.1.4. Dana-Point-Klassifikation 2008	2
1.1.5. Diagnostik	3
1.1.6. Therapie	4
1.2. BNP	6
1.2.1. Allgemeines über die Familie der natriuretrischen Peptide	6
1.2.2. Biochemischer Aufbau, Produktion und Sekretion	6
1.2.3. Rezeptorbindung und Halbwertszeit	7
1.2.4. Stabilität	8
1.2.5. Vereinfachte Funktion und Pathophysiologie	8
1.2.6. Prognostische Wertigkeit und Serumspiegel	9
1.2.7. Ursachen einer Erhöhung	9
1.3. Spezielle Diagnostik der pulmonalen Hypertonie	11
1.3.1. BNP / ProBNP und PH	11
1.3.2. Harnsäure und PH	12
1.3.3. Sechs-Minuten-Gehtest und PH	13
1.3.4. Rechtsherzkatheter und PH	13
1.4. Fragestellung	13
2. METHODIK	15
2.1. Studiendesign (Patientenkollektiv)	15
2.1.1. Einschlusskriterien	15
2.1.2. Ausschlusskriterien	16
2.1.3. Untersuchungsablauf und Erhebung der Daten	16
2.1.4. Einverständniserklärung	17
2.2. Messparameter	18
2.2.1. Pulmonale und systemische Hämodynamik	18
2.2.2. Laborchemie	18
2.2.3. BNP-Bestimmung	19
2.2.4. Harnsäure	19
2.2.5. Blutgase	19

2.2.6. Sechs-Minuten-Gehtest	20
2.3. Rechtsherzkatheter	21
2.3.1. Katheteraufbau	21
2.3.2. Anlage des Pulmonalkatheters	22
2.3.3. Protokollierte Parameter	23
2.4. Studienziel (= Fragestellung)	24
2.5. Statistik	24
 3. ERGEBNISSE	 26
3.1. Anthropometrische Daten	26
3.2. Hämodynamische Daten und Blutgase	28
3.2.1. Zum Zeitpunkt 1, zum Zeitpunkt 2 und Veränderungen der Hämodynamik von Zeitpunkt 1 nach 2	28
3.3. Laborparameter und 6mw	29
3.3.1. Zum Zeitpunkt 1, zum Zeitpunkt 2 und Veränderungen von Zeitpunkt 1 nach 2	29
3.4. Korrelationskoeffizienten der einzelnen Messparameter zueinander	30
3.4.1. Zum Untersuchungszeitpunkt 1	30
3.4.2. Zum Untersuchungszeitpunkt 2	31
3.4.3. Der Differenzen vom Untersuchungszeitpunkt 1 nach 2	31
3.5. Korrelationen der Veränderungen der wichtigsten hämodynamischen Parameter zueinander	32
<ul style="list-style-type: none"> • PVR - HMV • PVR - venSO₂ • PVR - CVP • venSO₂ - HMV • venSO₂ - CVP • CVP - HMV • PVR - mPAP 	
3.6. Korrelationen der Veränderungen der wichtigsten Laborparameter zueinander	35
<ul style="list-style-type: none"> • ProBNP - HRS • BNP - HRS • BNP - ProBNP 	
3.7. Korrelationen der Veränderungen des 6mw zu den Veränderungen der wichtigsten hämodynamischen Parameter	37
<ul style="list-style-type: none"> • PVR 	

<ul style="list-style-type: none"> • HMV • venSO2 • CVP 	
3.8. Korrelationen der Veränderungen des 6mw zu den Veränderungen einiger wichtiger Laborwerte	38
<ul style="list-style-type: none"> • BNP • ProBNP • HRS 	
3.9. Korrelationen der Differenzen von ProBNP zu Differenzen einiger wichtiger hämodynamischer Parameter	39
<ul style="list-style-type: none"> • PVR • HMV • venSO2 • CVP 	
3.10. Korrelationen der Veränderungen der HRS zu Veränderungen wichtiger hämodynamischer Parameter	41
<ul style="list-style-type: none"> • PVR • venSO2 • HMV • CVP 	
3.11. Korrelationen der Veränderungen des BNP zu Veränderungen einiger wichtiger hämodynamischer Parameter	43
<ul style="list-style-type: none"> • venSO2 • CVP • PVR • HMV 	
4. DISKUSSION	45
4.1. Zielsetzung und Zusammenfassung der wichtigsten Resultate	45
4.2. Methodenkritik	45
4.2.1. Limitationen dieser Studie	45
4.2.2. Patientenauswahl	46
4.2.3. Der Rechtsherzkatheter als invasive Diagnostik	47
4.2.4. Sicherheit des RHK und Komplikationen während der Untersuchung	48
4.2.5. Versuchsablauf	49
4.2.6. Lagerung des BNP	49

4.3. Invasive und nicht-invasive Parameter zum Zeitpunkt 1	50
4.3.1. Hämodynamik	50
4.3.2. Laborchemie und 6mw	50
4.3.3. Zusammenfassung	51
4.4. Invasive und nicht-invasive Parameter zum Zeitpunkt 2	52
4.4.1. Hämodynamik	52
4.4.2. Laborchemie und 6mw	52
4.4.3. Zusammenfassung	52
4.5. Veränderung der invasiven und nicht-invasiven Messwerte von Zeitpunkt 1 nach 2	53
4.5.1. Extremwerte (Gründe für die grosse ProBNP-Streuung)	54
4.6. Korrelationen der Messwerte zum Zeitpunkt 1	55
4.6.1. Invasive Parameter untereinander	55
4.6.2. Nicht-invasive Parameter zueinander	56
4.6.3. Nicht-invasive und invasive Parameter zueinander	56
4.6.4. Zusammenfassung	57
4.7. Korrelationen der Messwerte zum Zeitpunkt 2	57
4.7.1. Invasive Parameter untereinander	57
4.7.2. Nicht-invasive Parameter untereinander	58
4.7.3. Nicht-invasive und invasive Parameter zueinander	58
4.7.4. Zusammenfassung	59
4.8. Korrelationen der Veränderungen der Messparameter von 1 nach 2	59
4.8.1. Nicht-invasive Parameter zueinander	59
4.8.2. Invasive Parameter zueinander	60
4.8.3. Nicht-invasive und invasive Parameter zueinander	60
4.8.4. Zusammenfassung	63
4.9. Schlussfolgerung	63
5. ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	64 / 65
6. LITERATURVERZEICHNIS	66
7. ANHANG	75
7.1. Verzeichnis der Abbildungen	75
7.2. Verzeichnis der Tabellen	78
7.3. Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	79
7.4. Ehrenwörtliche Erklärung	81
7.5. Danksagung	82

1 EINLEITUNG

1.1 Pulmonale Hypertonie

1.1.1 Definition

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist definiert als Erhöhung des pulmonal arteriellen Mitteldrucks (mPAP) auf mindestens 25 mmHg in Ruhe. Dies bezeichnet man auch als manifeste PH. Man spricht von einer präkapillären PH bei einem normalen pulmonal kapillären Wedge-Druck ($PCWP \leq 15 \text{ mmHg}$). Ist der pulmonale Verschlussdruck (PCWP) grösser als 15 mmHg bei gleichzeitigem Vorliegen eines normalen oder reduzierten Herzzeitvolumens (HZV), bezeichnet man dies als eine postkapilläre PH (Rosenkranz et al., 2006; Barst et al., 2004; Galié et al., 2009).

Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) ist meistens auf über 3 mmHg/l/min (=Wood-Einheiten) bzw. $240 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ erhöht (Umrechnung: 1 Wood-Einheit entspricht $80 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$).

Diese Druck- und Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf kommt durch eine zunehmende Verengung/Obliteration der Lungenstrombahn auf dem Boden vasoproliferativer und vasokonstriktiver Prozesse zustande. Dies führt zu einer progredienten Belastung des rechten Herzens, welches in einem Rechtsherzversagen enden kann (Rosenkranz et al., 2006).

1.1.2 Epidemiologie

Es handelt sich bei der PAH um eine seltene, schwerwiegende, chronische Erkrankung, die unbehandelt mit einer schlechten Prognose behaftet ist.

Das Nationale Französische Register fand eine jährliche Inzidenz von 1/Million (Humbert et al., 2006). Das Nationale Schottische Register zeigte eine deutlich höhere Inzidenz mit ca. 3/ Million (Peacock et al., 2007). Das Nationale Französische Register fand ein Geschlechterverhältnis für Frauen: Männern von 1,3: 1 für die inzidenten Fälle und 2: 1 für die prävalenten Fälle. Das Alter bei Diagnose lag im Französischen Register bei den inzidenten Fällen bei 53 Jahren.

1.1.3 Schweregradeinteilung der PAH

In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und der Hämodynamik kann die pulmonale Hypertonie in 4 Schweregrade unterteilt werden.

Schweregrad	NYHA	Herzecho	RHK
Gering	I	sPAP 35-55mmHg	mPAP 21-40mmHg
Mittel	II	sPAP > 55mmHg	mPAP > 40mmHg
Schwer	III	RV-Funktion eingeschränkt	SvO2 < 60%
Sehr schwer	IV	RV-Funktion stark eingeschränkt	SvO2 < 50%

Tab. 1 Schweregradeinteilung der pulmonalen Hypertonie (Olschewski et al, 2002)

1.1.4 Dana-Point-Klassifikation 2008

Es gibt unterschiedliche Formen der PH. Die Dana Point Klassifikation aus dem Jahre 2008 unterscheidet nach klinischen, pathophysiologischen und therapeutischen Aspekten folgende 5 Gruppen:

1. Pulmonal Arterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1. Idiopathische PAH (iPAH)
- 1.2. Hereditäre PAH (hPAH)
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endoglin (mit oder ohne hereditäre hämorrhagische Teleangiektasien)
- 1.2.3. Unbekannt
- 1.3. assoziiert mit Medikamenten und Giftstoffen
- 1.4. assoziiert mit
 - 1.4.1. Bindegewbserkrankungen
 - 1.4.2. HIV-Infektion
 - 1.4.3. Portaler Hypertonie
 - 1.4.4. Kongenitalen Herzerkrankungen
 - 1.4.5. Schistosomias
 - 1.4.6. Chronischer hämolytischer Anämie
- 1.5. Persistierende Pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen

1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)

2. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens

- 2.1. Systolische Dysfunktion
- 2.2. Diastolische Dysfunktion
- 2.3. Klappenerkrankungen

3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2. Interstitielle Lungenerkrankung
- 3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischter restriktiver und obstruktiver Komponente
- 3.4. Schlafapnoesyndrom
- 3.5. Alveoläre Hypoventilation
- 3.6. Chronische Höhenkrankheit
- 3.7. Anlagebedingte Fehlbildungen

4. Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5. Pulmonale Hypertonie unklarer multifaktorieller Mechanismen

- 5.1. Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
- 5.2. Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose: Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis
- 5.3. Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheiten, Gaucher-Erkrankung, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.4. Andere (Tumor, Mediastinitis, dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz)

1.1.5 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit V. a. PH erfordert eine Reihe von Untersuchungen. Ziel ist es, neben der sicheren Diagnosestellung auch die ätiologische Zuordnung und Schweregradeinteilung der Erkrankung präzise zu bestimmen. In Abhängigkeit von der Ätiologie unterscheidet sich die Therapie.

In der nicht-invasiven Diagnostik der PH nehmen die Bestimmung des BNP und die Durchführung des Sechs-Minuten-Gehtest (6mw) eine wichtige Rolle ein. Sie eignen sich auch als Verlaufsparemeter.

Bei V.a. PH können Anamnese, Klinik, EKG, Röntgen-Thorax, Spiroergometrie und Echokardiografie ebenfalls bereits wichtige Hinweise auf das Vorliegen und Ausmaß der PH liefern.

Zur Diagnosesicherung wird als invasive Untersuchung der Rechtsherzkatheter benötigt.

Die weitere ätiologische Zuordnung erfolgt dann nach Komplettierung der Diagnostik mittels:

- Immunologie/Virologie,

- Lungenfunktion/Blutgasanalyse,
- Ventilations-Perfusions-Szintigrafie,
- HR- und Angio-CT, ggf PA-Angio

Regelmäßige Untersuchungen (Follow-up) mit Blutentnahme und Bestimmung von BNP oder ProBNP und Harnsäure (HRS), Lungenfunktion (Lufu)/Blutgasanalyse (BGA), 6mw, Spiroergometrie, Echokardiografie und Rechtsherzkatheter sind zur Verlaufsbeobachtung notwendig (Rosenkranz et al., 2007). Ein Progress der pulmonalen Hypertonie kann so rechtzeitig erkannt werden. Auch können das Ansprechen auf eine neue gezielte Therapie der PAH oder die fehlende Ansprache zeitnah beurteilt werden. So kann, ohne wertvolle Zeit zu verlieren, die Therapie weiter angepasst und optimiert werden.

Der zeitliche Abstand der nicht-invasiven und invasiven Verlaufsuntersuchungen ist individuell unterschiedlich und richtet sich nach dem jeweiligen klinischen Zustand und dem Schweregrad der Erkrankung.

1.1.6 Therapie

Ohne effiziente Therapie ist der natürliche Verlauf der Erkrankung durch eine massiv eingeschränkte Lebenserwartung gekennzeichnet. Bei Patienten mit IPAH beträgt die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung ohne Therapie lediglich 2,8 Jahre (D'Alonzo et al., 1991).

Die medikamentöse Therapie der pulmonalen Hypertonie besteht aus der Basistherapie und der gezielten Therapie. Zur Basistherapie zählen: Langzeit-Sauerstofftherapie bei einem Ruhe-pO₂-Wert < 60mmHg über mind. 16Std/d (Magnussen et al., 2001), Diuretika (S.Rosenkranz, 2007), Antikoagulation (Olschewski et al., 2007) und Meidung körperlicher Überanstrengung.

Die Behandlungsmöglichkeiten der gezielten PAH Therapie haben sich während der letzten Jahre deutlich verbessert. Es stehen heute wirksame medikamentöse Therapieoptionen in Form von Mono- oder Kombinationstherapien zur Verfügung (Olschewski et al., 2006; Hoeper et al., 2006; Ghofrani et al., 2006). Die individuelle Therapiestrategie richtet sich jedoch nach der präzisen Zuordnung, Klassifikation und der Schwere der PH. Bei PH als Folge einer ursächlichen Grunderkrankung muss primär die zugrunde liegende Ursache behandelt werden. Bei symptomatischen

Patienten mit PAH im Stadium NYHA/WHO II/III oder IV ist eine spezifische medikamentöse Therapie indiziert (Guidelines 2009).

Zu der gezielten PAH Therapie zählen:

- Prostazyklinanaloga/Prostanoide (Iloprost-Aerosol, Ventavis und Iloprost i.v.),
- Endothelinrezeptorantagonisten, spezifische (Ambrisentan, Volibris) und nicht-spezifische (Bosentan, Tracleer),
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Revatio und Tadalafil, Cialis) und
- die Kombination der genannten Substanzklassen und prinzipiell auch
- hochdosierte Calciumantagonisten (vorbehalten für „Responder“, s.u.).

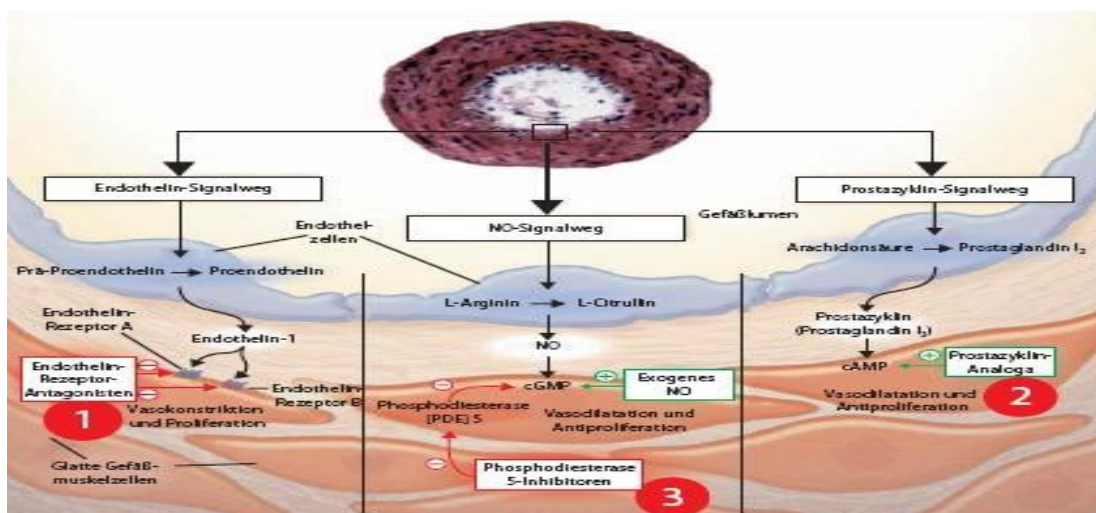


Abb. 1 Therapieansätze bei PH (Humbert et al., 2004)

Aus der Kombination dieser unterschiedlichen Substanzklassen und deren unterschiedlichen Wirk- und Pathomechanismen ist ein synergistisch-additiver Effekt zu erwarten (Rosenkranz et al., 2007; Hoeper MM et al., 2004; Hoeper MM et al., 2005).

Orale Calciumkanal-Blocker, abgekürzt als CCB wie z.B. Amlodipin, Diltiazem, Nifedipin sind indiziert bei Patienten, die beim Rechtsherzkatheter während der Vasoreagibilitätstestung auf kurzwirksame Vasodilatoren, in diesem Falle auf inhalatives NO, angesprochen haben. Man spricht dann von sogenannten Respondern. Die Responder-Kriterien beinhalten einen mPAP-Abfall um mind. 10mmHg unter 40mmHg und eine Verbesserung oder gleich bleibendes Herzzeitvolumens (Galié et al., 2009).

Alle Non-Responder erhalten eine Langzeittherapie mit einem der anderen spezifischen Substanzen. Die Entscheidung, welche Substanzklasse für den Patienten

in Frage kommt, wird individuell getroffen. Sie ist u. a. abhängig von der Ätiologie, dem Schweregrad der PH, des klinischen Zustandes, der Lebensumstände und der Compliance des Patienten.

Bei Versagen der medikamentösen Therapie müssen frühzeitig operative Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden wie:

- atriale Ballonseptostomie (Entlastung des rechten Herzens durch eine künstlich geschaffene Öffnung zwischen rechtem und linkem Herzvorhof),
- Lungen- bzw. Herz-Lungentransplantation.

1.2 BNP

1.2.1 Allgemeines über die Familie der natriuretischen Peptide

Die natriuretischen Peptide werden in den aktuellen Guidelines als Biomarker für die pulmonale Hypertonie empfohlen. Es sind jedoch viele Fragen offen, etwa welche Grenzwerte von Bedeutung für die Prognose sind und welche Ausschläge dieses Parameters im zeitlichen Verlauf bedeutsam sind.

Zu den natriuretischen Peptiden gehören neben dem B-type natriuretische Peptid (BNP), das atriale natriuretische Peptid (ANP), das C-type natriuretische Peptid (CNP), das Urodilatatin und das noch wenig bekannte DNP. Sie sind in ihrer Struktur und physiologischen Funktion miteinander verwandt. Als erstes Peptid dieser natriuretischer Substanzen wurde das ANP (atrial natriuretic peptide) beschrieben [de Bold et al., 1981]. Es folgte dann die Identifikation von BNP (Natriuretisches Peptid vom B-Typ) [Sudoh et al., 1988].

Diese natriuretischen Peptide spielen bei der Regulierung des Salz-/Wasserhaushalt des Körpers und des Blutdruckes eine wichtige Rolle (Mair et al., 2001).

1.2.2 Biochemischer Aufbau, Produktion und Sekretion

Unter physiologischen Bedingungen wird BNP hauptsächlich in den kardialen Vorhöfen, den Herzkammern, den Herzohren und im Gehirn produziert.

ProBNP (aufgebaut aus 108 Aminosäuren) wird durch ein Enzym (Serinprotease Corin), im Verhältnis 1:1 in das hormonell inaktive Protein NT-proBNP (76

Aminosäure; 1-76) und in das physiologisch aktive Spaltprodukt BNP (32 Aminosäuren; 77-108) gespalten und ins Blut sezerniert (Hall, C., 2004).

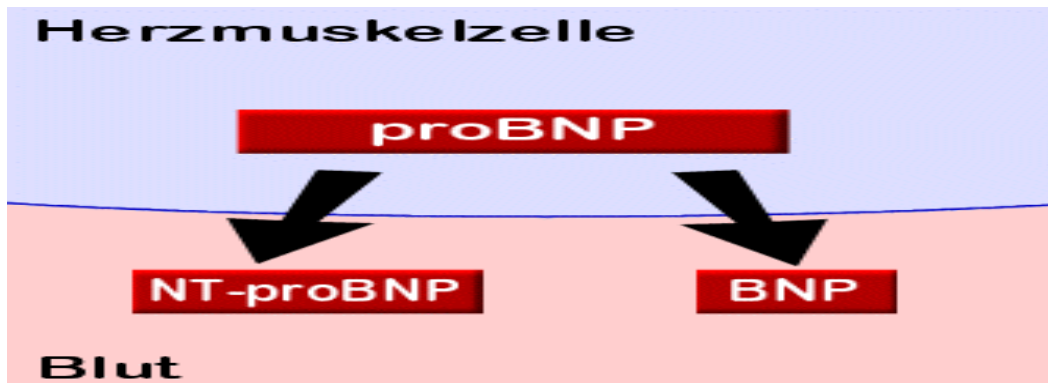


Abb. 2 Vereinfachte Darstellung der Spaltung von proBNP in BNP und NTproBNP (Hübl, W., 2004)

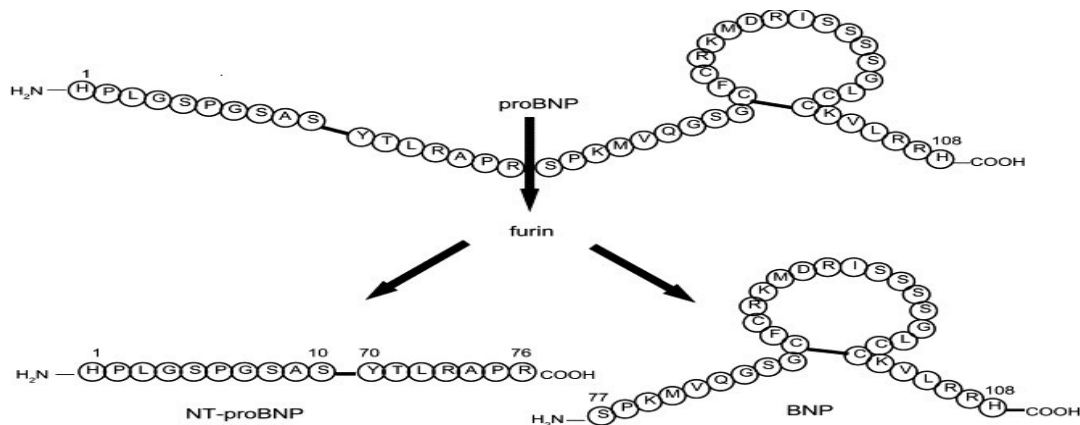


Abb. 3 Schematische Darstellung der enzymatischen Spaltung von proBNP in BNP und NTproBNP (Hall, C., 2004)

1.2.3 Rezeptorbindung und Halbwertszeit

Das aktive Peptid BNP gelangt über die Blutzirkulation zu seinen Rezeptorbindungsstellen (siehe Abb. 4). Im Vergleich zu den anderen natriuretischen Peptiden besitzt es die geringste Affinität zu den Rezeptoren aber weist die größte chemische Stabilität auf und hat daher die längste biologische in-vivo Halbwertszeit. Sie beträgt 20 Minuten und ist somit siebenmal höher als die von ANP. Die Serum-Halbwertszeit von NT-proBNP ist mit 60 - 120 Minuten vergleichsweise noch deutlich höher, da es nicht durch den hormonellen Einsatz verbraucht wird (Roche Diagnostics

GmbH, 2002). Weitaus länger ist seine in-vitro Halbwertszeit, weil hier die renale und hepatische Elimination entfällt.

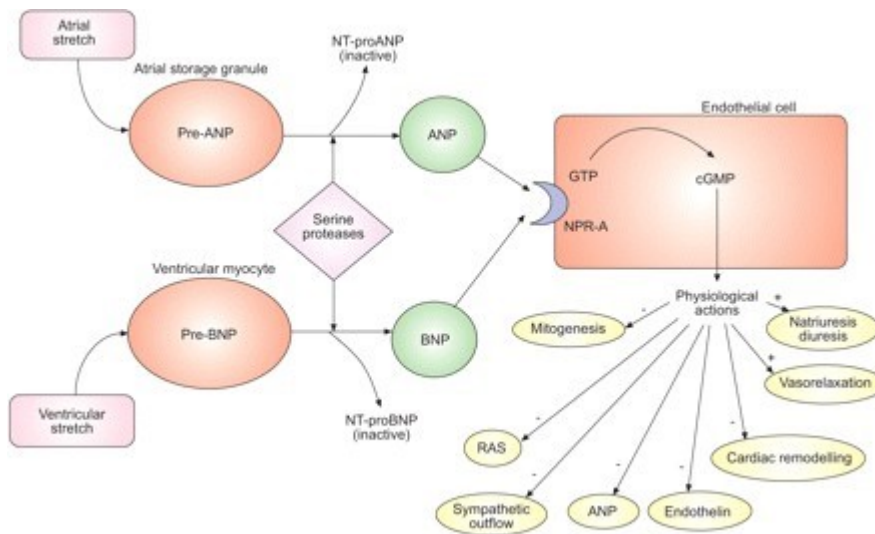


Abb. 4 Vereinfachtes Schema des Systems der natriuretischen Peptide (Warwick et al., 2008)

1.2.4 Stabilität

Das BNP bleibt in einer Vollblutprobe / EDTA-Röhrchen für 72 Std. bei einer Raumtemperatur von 22 °C stabil.

Mit oder ohne Aprotinin -Zusatz ist BNP bei Raumtemperatur als Vollprobe 24Std stabil, bei Temperaturen bis 30 °C für 12 Std. Nach dieser Zeit müssen die Proben in der Kühlzentrifuge zentrifugiert werden, dann bei -20C eingefroren und innerhalb eines Monats bestimmt werden. Die Zugabe von Aprotinin verlängert die Stabilität bei -20C auf 3 Monate.

Trasylol (Aprotinin) ist ein Proteaseinhibitor = pankreatischer Trypsin-Inhibitor, dessen Wirkung in der Hemmung des Serinprotease Plasmin besteht und dadurch den Abbau des geronnenen Blutes verlangsamt.

1.2.5 Vereinfachte Funktion und Pathophysiologie

Die natriuretischen Peptide spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes. Bei Herzinsuffizienz wird vor allem durch die erhöhte Vorhof- und Ventrikeldehnung die Sekretion von BNP stimuliert. BNP kann

über verschiedene vasodilatative und antifibrotische Mechanismen den systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstand sowie die Vor- und Nachlast des Herzens senken und die ventrikuläre Hypertrophie mindern. Dadurch kommt es zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion (Levin et al., 1998).

1.2.6 Prognostische Wertigkeit und Serumspiegel

BNP erfüllt praktisch alle wichtigen Anforderungen, die man an einen Labormarker für die Herzinsuffizienz stellt. Es ist einfach zu bestimmen, spiegelt zuverlässig den Schweregrad der Erkrankung wider, spricht rasch an, wenn sich das Krankheitsbild verschlechtert und auch wenn die Therapie anschlägt. BNP ist der Laborwert, der die Auswurfleistung am besten anzeigen kann. Je höher das BNP desto niedriger die Auswurfleistung. NT-Pro-BNP-Spiegel im Blut liefern vergleichbare Informationen. Leuchte et al., 2007 konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass NT-ProBNP signifikant mit der Hämodynamik und dem Serum-Kreatinin korrelieren.

BNP steigt zwar im höheren Lebensalter physiologisch an und auch bei körperlicher Belastung. Aber es erreicht bei Gesunden praktisch nie Werte wie z. B. bei Patienten mit einer kardio-pulmonalen Grunderkrankung.

Normwert-Tabelle

Parameter	Weiblich	männlich
BNP	< 150 pg/ml	< 100 pg/ml
NT-proBNP	< 50 Jahre < 155 pg/ml 50-65 Jahre < 222 pg/ml	< 50 Jahre < 84 pg/ml 50-65 Jahre < 194 pg/ml

Tab. 2 BNP-Normwerte (Laborlexikon BNP Facharztwissen für alle)

Es ist jedoch zu bedenken, dass BNP keinen spezifischen Indikator der pulmonalen Hypertonie darstellt. Er ist vielseitig aktivierbar und kann auch bei vielen anderen Erkrankungen des Kreislaufs erhöht sein. Grundsätzlich ist ein erhöhter BNP-Wert Zeichen einer Druck- oder Volumenbelastung des Herzmuskels.

1.2.7 Ursachen einer Erhöhung

Man unterscheidet zwischen kardialen, nicht-kardialen und benignen Ursachen der BNP-Erhöhung.

Zu den kardialen Ursachen zählen z. B.:

- Akutes Koronarsyndrom
- Herzinsuffizienz
- linksventrikuläre Dysfunktion
- linksventrikuläre Hypertrophie
- dilatative/hypertrophe Kardiomyopathie
- Vorhofflimmern (VHF)

Das BNP steigt bei allen Erkrankungen, die mit einer Einschränkung der Pumpleistung des Herzens einhergehen oder bei einer Flüssigkeitsüberlastung des Kreislaufs. Die erhöhte Belastung des Herzmuskels führt zu einer Dehnung der Wände und zu einer Freisetzung von BNP. Den höchsten Anstieg sieht man bei der schweren Herzinsuffizienz.

<u>Erkrankungen:</u>	<u>BNP (pg/ml):</u>
1)Herzinsuff NYHA I	ca 180
2)Herzinsuff NYHA IV	ca 1000
3)Dekompensierte Herzinsuff	bis zu 1500
4)erfolgreich therapierte Herzinsuff	bis zu 200-400
5)Cor pulmonale	200-500
6)PAH	300-500
7)akute Lungenembolie (LE)	150-500

Tab. 3 BNP-Werte bei unterschiedlichen Erkrankungen (Maisel AS, 2001)

Zu den nicht-kardialen Ursachen zählen z. B.:

- Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen (Flüssigkeitsüberladung):

Bis zu einem Kreatininspiegel von 200 $\mu\text{mol/l}$ = 2,26 mg/dl sollen der Einfluss des Nierenschadens auf das BNP nicht entscheidend sein und man kann sich nach den üblichen Referenzbereichen richten (Buser P., Swiss Med Wkly, 2002). Mit zunehmender Nierenfunktionsverschlechterung steigen die BNP-/NT-proBNP Werte im Blut an. Zu beachten ist ferner die renale Elimination der Hormone, die bei BNP und NT-Pro-BNP unterschiedlich ausfällt. Der Einfluss der Nierenfunktion ist bei BNP insgesamt geringer ausgeprägt.

- Leberzirrhose (Flüssigkeitsüberladung)
- Subarachnoidalblutung
- Gewicht:

Unerwartet niedrige Werte findet man bei übergewichtigen Patienten. Diese zeigen bei Herzschwäche niedrigere BNP-Werte als man erwarten würde. Der Grund ist noch nicht geklärt.

Zu den benignen Ursachen zählen z. B.:

- körperliche Belastung:

Es kommt hierbei zu kurzfristigen BNP-Erhöhungen und somit zu Schwankungen. Daher sollten beispielsweise die Blutentnahmen nach einer Ruhepause von 10-20 min erfolgen und in der gleichen Position des Patienten (liegend oder sitzend) stattfinden. Des Weiteren sollten seitens des Patienten unmittelbare Stress-Situation gemieden werden. Es liegen keine hinreichenden Daten über das Ausmaß solcher kurzfristigen Schwankungen vor. BNP ist jedenfalls aufgrund seiner Sekretionsmechanismen sehr viel stabiler als ANP, welches in Granula gespeichert und bei Bedarf in die Zirkulation ausgeworfen wird.

Bei extremen körperlichen Belastungen fand man in einer Studie Anzeichen der Zerstörung von Herzmuskelzellen und parallel dazu Erhöhungen des BNP.

- Alter und Geschlecht:

Die Blutkonzentration des BNP und NT-proBNP steigen physiologisch im Alter an. Frauen haben generell etwas höhere Spiegel als Männer (Clark et al., 1991; A. Clerico et al., 2002).

1.3 Spezielle Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

1.3.1 BNP / ProBNP und PH

Die Bestimmung bei V. a. PH und bei Diagnosestellung erscheint sinnvoll, um die Schwere, den Verlauf und Behandlungserfolge zu beurteilen. Speziell die Verlaufsbeobachtung der BNP / NT-Pro-BNP-Spiegel korrelierte in hohem Maße mit der Prognose und wurde vielfach zur Überprüfung des Therapieeffektes angewendet. Er dient als diagnostischer Vorhersagewert bei der Mortalität der PH. Vor allem im Verlauf steigende BNP/NT-Pro-BNP-Serumkonzentrationen scheinen auf eine schlechte Lebenserwartung hinzuweisen, während sinkende Spiegel unter Therapie einen Hinweis auf die therapeutische Wirksamkeit und eine gute Prognose liefern (Nagaya et al., Circulation 2000).

Mehrere Studien wiesen darauf hin, dass die Entwicklung der BNP-Spiegel im Verlauf den Krankheitsverlauf der pulmonalen Hypertonie richtig wiedergeben kann (z.B. Leuchte et al., 2005).

1.3.2 Harnsäure und PH

Die Harnsäure ist ein Stoffwechselprodukt, das beim Abbau von Zellkernen (Purinen) entsteht und über die Nieren ausgeschieden wird. Der Normbereich der HRS-Konzentration ist bei Männern und Frauen unterschiedlich. Bei Männern liegt er zwischen 3,5 - 7,1 mg/dl (210 - 420 $\mu\text{mol/l}$), bei Frauen zwischen 2,5 - 5,9 mg/dl (150 - 350 $\mu\text{mol/l}$).

Die tägliche Harnsäureaufnahme setzt sich zusammen aus dem Abbau und Umbau körpereigener Zellen und der Aufnahme aus der Nahrung. Der Harnsäurespiegel kann somit durch die Ernährung, aber auch durch Alkoholkonsum, Fasten und Medikamente beeinflusst werden (Maglachlan und Rodnan, 1965). Auch gibt es Arbeiten, die den Einfluss der HRS-Konzentration im Blut mit der Nierenfunktion erwähnen (Peacock et al., 2004).

Es lassen sich allgemein zwei Ursachen und zwei Formen der Hyperuricämie unterscheiden.

Ursachen einer Hyperuricämie:

- Vermehrte Bildung von HRS
- Verminderte renale Ausscheidung

Formen der Hyperuricämie:

- Primäre Form, die genetisch bedingt ist und
- Sekundäre Form als Folge einer Grunderkrankung

Einige Stoffwechselerkrankungen wie z. B. Adipositas, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie sind mit einer Hyperuricämie assoziiert (Saggiani et al., 1996).

Bei PH scheint die Höhe der HRS-Konzentration mit der Schwere und der Mortalität zu korrelieren (Nagaya et al., 1999). Es existieren noch weitere Arbeiten, die eine schlechte Prognose bei PH-Patienten mit Hyperuricämie beschreiben, so fanden Heoper et al., 1999 und Voelkel et al., 2000 eine signifikante und positive Korrelation zwischen dem Harnsäure-Spiegel und dem rechtsatrialen Druck. Der genaue Mechanismus ist noch nicht geklärt.

1.3.3 Sechs-Minuten-Gehtest und PH

Beim 6-Minuten-Gehtest werden die Patienten angehalten, in 6 Minuten so weit wie möglich zu gehen, ohne sich mehr anzustrengen, als es noch angenehm ist. Die Durchführung dieser Belastungsuntersuchung erfolgt nach standardisierten Regeln (American Thoracic Society (2002)). Das Ergebnis dient zur Beurteilung der Belastungseinschränkung des Patienten mit pulmonaler Hypertonie.

Gehstrecken > 500m werden als normal betrachtet, wohingegen eine Distanz < 330m mit einer schlechten Prognose einhergeht. Der 6mw korreliert mit dem klinischen Schweregrad und dem Überleben (Miyamoto et al., 2000).

Eine Gehstrecke < 300m im 6mw (American Thoracic Society, 2002; Miyamoto et al., 2000) ist mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet.

1.3.4 Rechtsherzkatheter und PH

Der Rechtsherzkatheter ermöglicht nicht nur die Diagnosesicherung, sondern liefert auch wichtige Daten zur pulmonalen Hämodynamik und ermöglicht so die Festlegung des Schweregrades der Erkrankung.

Auch zur Klärung der weiteren Ätiologie liefert er bereits erste wichtige wegweisende Hinweise, da beispielsweise ein erhöhter Wedge-Druck auf eine Linksherzinsuffizienz hindeutet und weiter kardiologisch abgeklärt werden muss.

Sitbon et al., 2002 konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass eine rechtskardiale Dekompensation, NYHA-Stadium IV, 6mw < 250m und ein rechtsatrialer Druck (RAP) ≥ 12 mmHg mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet sind.

Es ist aber zu betonen, dass die Prognose individuell auch bei schlechter Hämodynamik sehr unterschiedlich sein kann.

1.4 Fragestellung

Der Rechtsherzkatheter gilt als Goldstandard in der PH-Diagnostik. Neben der Diagnosesicherung lässt er eine Beurteilung der pulmonalen Hämodynamik zu und stellt den Schweregrad der PH fest. Doch jede invasive Untersuchung birgt Risiken und ist nicht jederzeit überall verfügbar. Ferner ist die Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung neben dem zeitlichen Aufwand mit einer stationären Aufnahme des Patienten und entsprechenden Kosten verbunden. Für den Patienten

stellt der Katheter zuweilen eine besondere Stresssituation mit großer Aufregung dar. Nachdem Literaturangaben dafür sprechen, dass der BNP Spiegel die hämodynamische Situation des Herzens bei PAH widerspiegelt, war es naheliegend zu prüfen, ob das Ergebnis von Katheteruntersuchungen anhand des Verlaufs des BNP vorherzusagen ist, um dadurch vielleicht auf die wiederholten Rechtsherzkatheteruntersuchung verzichten zu können.

In der vorliegenden Studie wurde folgende Fragestellung formuliert:

- Ist die Bestimmung von BNP oder Pro BNP im zeitlichen Verlauf geeignet, die Ergebnisse einer Rechtsherzkatheterkontrolle, d.h. der Veränderungen von Parametern wie z.B. HVM, venSO₂ und PVR vorherzusagen?

2 METHODIK

2.1 Studiendesign (Patientenkollektiv)

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie über die Rechtsherzkatheter (RHK) bei PH-Patienten in der Zeit zwischen 10/96 bis 02/04. Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich um 73 konsekutive Patienten aus der Spezialambulanz für pulmonale Hypertonie der JLU Giessen, die in der oben genannten Zeit 2 RHK erhielten.

Diese Patienten litten an unterschiedlichen Formen der PH wie der idiopathischen pulmonal-arteriellen Hypertonie, der assoziierten pulmonal-arteriellen Hypertonie, der chronisch thrombembolischen pulmonalen Hypertonie, der pulmonalen Hypertonie bei Lungenerkrankungen und der pulmonalen Hypertonie mit systemischen Erkrankungen wie der Sarkoidose. Es wurden therapienaive als auch vorbehandelte Patienten, Responder und auch Non-Responder eingeschlossen.

Die Katheterdaten und die dazugehörenden Plasmaproben wurden zur Bearbeitung chronologisch der Datenbank entnommen. Neben dem Kriterium mindestens 2 Katheteruntersuchungen im Verlauf aufzuweisen, wurden des Weiteren die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt:

2.1.1 Einschlusskriterien

- Präkapilläre pulmonale Hypertonie
- Alter > 18 Jahre
- Stationäre Aufnahme zur Durchführung nicht-invasiver (Labor, EKG, Lungenfunktion, BGA, 6mw, Röntgen-Thorax, Ventilations-Perfusions-Szintigrafie, HR- und Angio-CT) und invasiver Diagnostik (RHK)
- Aufklärung und unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung zur Durchführung des RHK
- Aufklärungsgespräch 24 Std. vor Katheteruntersuchung
- Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung zum Zeitpunkt 1 und zum Zeitpunkt 2
- Zeitlicher Abstand zwischen Katheter 1 und Katheter 2 im Schnitt ca. 6 Monate
- Konsequente Einnahme der PH-Medikation bis zum Tag der Katheteruntersuchung
- Am Tag der Katheteruntersuchung keine Einnahme pulmonal-vasodilatativer Medikamente

- Evaluation der hämodynamischen Messreihe (pulmonal und systemisch) nach vollständiger Anlage des Swan-Ganz-Katheters und vor Beginn der Medikamententestung
- Blutentnahme zur Labordiagnostik direkt nach Evaluation der hämodynamischen Daten

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Akuter Infekt
- Starke Anämie
- Deutliche Überwässerung mit Pleuraerguss und/oder Aszites und/oder Perikarderguss
- Akute oder chronische Linksherzinsuffizienz mit Wedge > 12mmHg
- Akute Niereninsuffizienz
- Dekompensierte Lebererkrankung
- Schwangerschaft

2.1.3 Untersuchungsablauf und Erhebung der Daten

		Untersuchung 1	Untersuchung 2
Laborparameter:			
	ProBNP	+	+
	BNP	+	+
	CRP	+	+
	HRS	+	+
	TNT	+	+
6 Minuten-Gehstrecke:		+	+
	6mw	+	+
Hämodynamik:		+	+
	HF	+	+
	mSAP	+	+
	mPAP	+	+
	PAWP	+	+
	CVP	+	+
	HMV	+	+
	RVEF	+	+
	SVR	+	+
	PVR	+	+
	CI	+	+
	SVRI	+	+
	PVRI	+	+

	RRsyst.	+	+
	RRdiast.	+	+
	PAsyst.	+	+
	PAdiast.	+	+
	O2-Aufnahme	+	+
Blutgase:			
	art.pO2	+	+
	art.pCO2	+	+
	art.SO2	+	+
	ven.SO2	+	+
	art.tO2	+	+
	ven.tO2	+	+
	AVDO2	+	+
Tab. 4 Versuchsablauf Die aufgeführten Parameter wurden zum Untersuchungszeitpunkt 1 und 2 bestimmt. Der Abstand der Untersuchungszeitpunkte betrug im Mittel ca. 6 Monate.			

Tab. 4 zeigt den Versuchsablauf. Es wurden unter gleichen Bedingungen zum Zeitpunkt 1 wie auch zum Zeitpunkt 2 neben der Laborchemie mit ProBNP, BNP, CRP, HSR, TNT, der 6-Minuten-Belastungsgehtest, die pulmonale und systemische Hämodynamik mit HF, mSAP, mPAP, PAWP, CVP, HMP, RVEF, SVR, PVR, CI, SVRI, PVRI, RRsyst., RRdiast., PAsyst., PAdiast., O2-Aufnahme und die Blutgase sowohl arteriell mit art.pO2, art.pCO2, art.SO2, art.tO2 als auch venös mit venSO2 und AVDO2 bestimmt.

Der Abstand der 2 Katheteruntersuchungen betrug im Mittel 6 Monate. Beide RHK-Untersuchungen erfolgten elektiv.

Der erste Katheter zum Zeitpunkt 1 diente neben der Diagnosesicherung als Dokumentation und Statuserhebung der pulmonalen Hämodynamik vor Therapiebeginn oder Therapieeskalation. Der Kontrollkatheter zum Zeitpunkt 2 diente zur Verlaufskontrolle unter spezifischer Therapie und ermöglichte somit rechtzeitig bei Verschlechterung oder Nichtansprechen der vorherigen Behandlung die spezifische Therapie auszubauen.

2.1.4 Einverständniserklärung

Die Patienten wurden für die invasive Diagnostik elektiv stationär aufgenommen. Mindestens 24 Std. vor der invasiven Untersuchung wurden alle Patienten über die Untersuchung, den Ablauf und die möglichen Komplikationen wie z.B. Blutungen,

Verletzungen, Entzündungen, Herzrhythmusstörungen, Thrombose, Carotispunktion, Pneumothorax, Kreislaufbeschwerden aufgeklärt.

Mit der schriftlichen Einwilligung nach erfolgter Aufklärung (informed consent) gaben alle Patienten ihr Einverständnis für die geplante Untersuchung.

2.2 Messparameter

2.2.1 Pulmonale und systemische Hämodynamik

Die pulmonale und systemische Hämodynamik wurde nach Anlage und Eichung des Pulmonalkatheters vor Gabe vasodilatativer Substanzen wie O₂, NO oder Sildenafil erhoben. Dies entsprach der sogenannten base-Messreihe.

Folgende pulmonal-hämodynamischen Daten wurden direkt gemessen: mPAP, PAWP, CVP, PA syst, PA diast. und über die Thermodilution das HZV.

Folgende hämodynamischen Parameter wurden kalkuliert: RVEF, SVR, PVR, CI, SVRI, PVRI, O₂-Aufnahme.

Die Erhebung der systemischen Hämodynamik wie HF, mSAP, RR syst, RR diast erfolgte direkt durch eine nicht-invasive Blutdruckmessung nach Riva-Rocci mit Anlage einer Blutdruckmanschette um den rechten oder linken Oberarm des Patienten.

2.2.2 Laborchemie

Die venöse Blutentnahme zur Gewinnung der Plasmaproben und damit zur Bestimmung der Laborchemie wie BNP, ProBNP, HRS, CRP, TNT erfolgte nach Erhebung der kompletten base-Messreihe.

Die Probenentnahme erfolgte über den distalen Schenkel des Swan-Ganz-Katheters in ein mit Aprotinin = Trasylol vorbehandeltes EDTA-Röhrchen. Die Proben wurden sofort nach Gewinnung gekühlt, zeitnah zentrifugiert und in Eppendorf-Röhrchen abpipettiert. Anschliessend erfolgte die Lagerung bei -80° bis zur weiteren Verarbeitung.

Nach Erhebung der ersten Messreihe wurden weitere Blutproben zum Analysieren der Blutgase gewonnen. Die Entnahme der venösen Blutgase erfolgte über den distalen Schenkel des Katheters in ein Astrup-Röhrchen. Die Entnahme des arteriellen Blutes

erfolgte über das mit ausreichend Finalgon-Salbe hyperämisierten Ohrläppchens des Patienten in eine mit Heparin vorbehandelte Blutkapillare. Beide Proben wurden sofort nach Entnahme in einem BGA-Gerät (ABL TH 510 der Firma Radiometer Copenhagen) analysiert.

2.2.3 BNP-Bestimmung

Vor jeder BNP-Blutentnahme wurde, zur Minimierung von fehlerhaften BNP-Schwankungen, die Einhaltung folgender Regeln angestrebt:

- Ruhepause von ca. 10 min vor der Blutentnahme.
- Gleiche Position des Patienten (liegend oder sitzend).
- Meidung unmittelbarer zusätzlicher Stress-Situationen.

Durch den Aprotinin-Zusatz wurde die BNP-Stabilität verlängert.

2.2.4 Harnsäure

Die Bestimmung des Harnsäurespiegels erfolgte als Routineparameter in der Routine-Labordiagnostik mittels enzymatischem Testverfahren, der Urikase-Peroxidase.

2.2.5 Blutgase

Nach Erhebung der base-Messreihe wurden weitere Blutproben zum Analysieren der Blutgase gewonnen. Die Entnahme der venösen Blutgase erfolgte über den distalen Schenkel des Swan-Ganz-Katheters in ein Astrup-Röhrchen. Die Entnahme des arteriellen Blutes erfolgte über das mit ausreichend Finalgon-Salbe hyperämisierte Ohrläppchen des Patienten in eine mit Heparin vorbehandelte Blutkapillare. Beide Proben wurden sofort nach Entnahme nacheinander in einem BGA-Gerät (ABL TH 510 der Firma Radiometer Copenhagen) analysiert.

2.2.6 Sechs-Minuten-Gehtest

Bei der Durchführung des Gehtests über 6 Minuten (6mw) war man bestrebt, diesen einen Tag vor oder nach der Katheteruntersuchung durchzuführen. Der Abstand zwischen Rechtsherzkatheter und 6mw des hier untersuchten Patientenkollektivs betrug gemittelt 21 Tage. Gründe hierfür liegen in erster Linie in der damals unkompletten Datenbank der archivierten Patientenakten.

Der 6mw stellt bei Patienten mit PH einen einfach durchzuführenden, verlässlichen und preiswerten Parameter dar, mit dem Schweregrad und Krankheitsverlauf bzw. therapeutische Effizienz beurteilt werden können und der zudem prognostische Bedeutung besitzt. Er zeichnet sich für seine gute Reproduzierbarkeit und Sicherheit aus. Die Durchführung erfolgte nach standardisierten Regeln (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002) wie z.B:

- Die Patienten wurden angehalten, auf ebener Strecke ohne vorgegebene Geschwindigkeit über eine Zeit von 6 min so weit zu gehen, wie sie konnten. Es wurde dann die Strecke notiert, die ein Patient innerhalb von 6 min ohne fremde Hilfe zurücklegen konnte.
- Instruktionen wurden alle vor dem Test gegeben.
- Der Patient durfte nicht abgelenkt werden.
- Der Patient durfte nicht nüchtern sein, seine letzte große Mahlzeit sollte wenn möglich 2 Std. zurückliegen.
- Am Startpunkt musste der Patient eine Pause von ca. 10-15 min im Sitzen einnehmen.
- Evtl. Medikamente oder Inhalationen wurden vor dem 6mw eingenommen.
- Patienten, die tragbare Sauerstoffgeräte, einen Rollator oder andere Gehhilfen im alltäglichen Leben benutzten, mussten diese dann auch in Gleicherweise beim Gehtest anwenden.
- Bequeme Kleidung und festes Schuhwerk waren obligatorisch.
- Die Begleitperson (Therapeut, Pfleger, Krankenschwester) sollte nie schneller oder langsamer als der Patient gehen.
- Bei einem Herabsinken der Sauerstoffsättigung unter 60% wurde der Test spätestens abgebrochen.
- Die Gesamtstrecke, mögliche Teilstrecken, Sauerstoffsättigung, Puls, Blutdruck und Besonderheiten wie Pausen und Angaben über Symptome (Dyspnoe, retrosternale Schmerzen, Schwindel etc.) des Patienten wurden vor, während und nach dem 6mw schriftlich festgehalten.

2.3 Rechtsherzkatheter

2.3.1 Katheteraufbau

Beim Pulmonalarterienkatheter handelt es sich um den von H.J.C.Swan und W.Ganz Ende der 60er Jahre des vorherigen Jahrhunderts entwickelten Katheter, mit dem es erstmalig möglich wurde, das rechte Herz und die Pulmonalarterie mittels Einschwemmtechnik zu katheterisieren (Swan HJC et al., 1970). Weitere Entwicklungen wie die Wedge-Position (Hellemis et al., 1949; Lagerloef et al., 1949), die Bestimmung des HZV über die Thermodilutionsmethode durch Branthwaite and Bradley (Bradley et al., 1964; Branthwaite et al., 1968) und die Einführung der venösen Punktionstechnik durch Seldinger im Jahre 1953 komplettierten und verfeinerten das hämodynamische Monitoring.

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung spielt eine zentrale Rolle und gilt als "Goldstandard" in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie. Sie dient der vollständigen Erfassung der pulmonalen Hämodynamik und des Gasaustausches und ermöglicht somit eine definitive Quantifizierung und Schweregradeinteilung der pulmonalen Hypertonie.

Es wird ein 4-lumiger Katheter aus Polyvinylchlorid mit einem Kaliber von 7,5 F und einer Länge von 110cm verwendet. An der Außenseite sind alle 10 cm Markierungen angebracht. Zwei Lumina dienen der Druckmessung bzw. als Infusionsweg, wobei das distale Lumen an der Katheterspitze (pulmonalarterielle Druckmessung) und das proximale Lumen 30cm davor (zentralvenöse Druckmessung) endet. An deren Enden sind genormte Anschlüsse angebracht, um eine Verbindung zu einem handelsüblichen Drucktransducer- bzw Infusionssysteme zu gewährleisten. Ein weiteres Lumen ist mit dem Ballon an der Katheterspitze verbunden und dient der Insufflation. Daher ist dessen proximales Ende mit einem Anschluss für eine speziell angefertigte Spritze vorgesehen. Diese limitiert das Injektionsvolumen durch eine Sperrvorrichtung auf maximal 1,5 ml, um ein Überblähen oder Bersten des Ballons zu verhindern. Ein manuell bedienbares Ventil ermöglicht darüber hinaus das Blocken des Ballons in aufgeblasenem Zustand, was während der Einschwemmphase des Pulmonalarterienkatheters von grossem Nutzen ist. Im vierten Lumen verläuft eine Sonde, die mit dem sog. Thermistor verbunden ist, einem Temperaturfühler, der 4 cm proximal der Katheterspitze sitzt. Diese Sonde endet an einer speziellen Schnittstelle, die die Verbindung zu einem Herzzeitvolumencomputer ermöglicht.

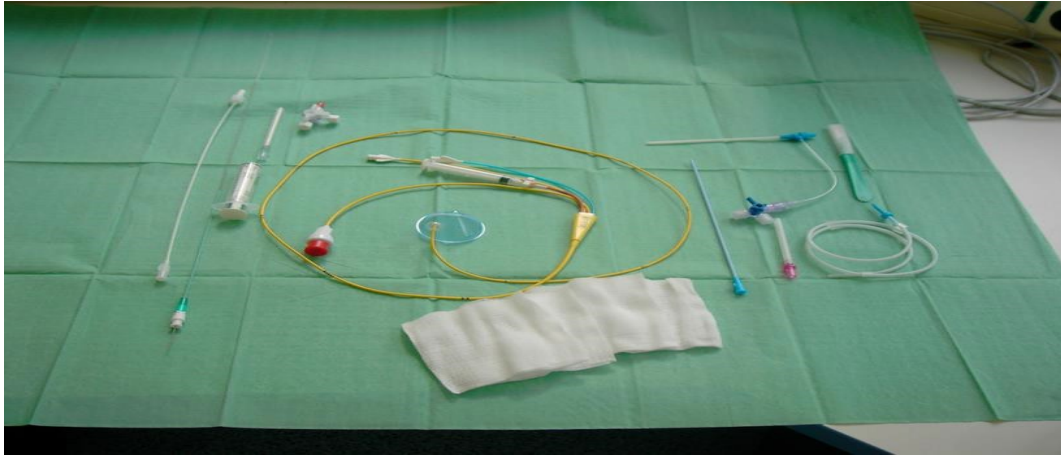


Abb. 5 Swan Ganz Katheter-Set

2.3.2 Anlage des Pulmonalkatheters

Die Patienten wurden hierfür stationär aufgenommen und 24 Std. vor der geplanten Untersuchung über den Ablauf und mögliche Komplikationen aufgeklärt und gaben mit ihrer Unterschrift auf dem Aufklärungsbogen ihr schriftliches Einverständnis. Ca. 1 Woche vorher wurden orale Antikoagulantien wie Marcumar abgesetzt und überlappend s. c. vollheparinisiert. Am Morgen der Untersuchung wurden Diuretika, vasodilatative Medikamente der pulmonalen Hypertonie, Heparinspritzen und Kaffee pausiert. Ferner wurden die aktuellen Laborwerte wie INR, Quick, Kalium und CRP kontrolliert.

Vor dem invasiven Eingriff mussten die Patienten über einen sicheren venösen Zugang und eine non-invasive Blutdruckmanschette am Oberarm verfügen. In besonderen Fällen bedurfte es einer invasiven Blutdruckmessung mittels eines arteriellen Radialiskatheters. Des Weiteren wurden die Patienten an einen EKG-Monitor und periphere Pulsoxymetrie angeschlossen und überwacht. Ferner erhielten alle Patienten als Infektionsprophylaxe ein i.v. Antibiotikum.

Die Katheteranlage erfolgte unter sterilen Bedingungen. Nach erfolgter Lokalanästhesie mit 2%iger Xylokainlösung und Punktion der rechten V.jugularis interna, die sich als anatomisch sicherer und kürzester Zugangsweg anbietet, wurde die 8,5 F-Schleuse, ein dicklumiger, kurzer Katheter mit einem Seitenanschluß für Infusionen, in Seldinger Technik über den Führungsdraht platziert. Alternativ konnte man die Vena cubitalis oder Vena femoralis als Zugangsweg wählen.

Nachdem der Pulmonalarterienkatheter entlüftet/gespült, mit einer Schutzhülle versehen, die Druckleitungen angeschlossen und der Ballon kontrolliert wurde, wurde dieser über die liegende Schleuse eingeschwenkt.

Nachdem der Katheter 20 cm eingeführt wurde, wurde der Ballon geblockt und unter Beobachtung der Druckkurve am Monitor der Katheter durch den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel bis in die Pulmonalarterie vorgeschoben.

Die endgültige Position des Katheters war erreicht, wenn der Ballon in der Peripherie einen Lungenarterienast verschloss (Abb. C). Diese Position wird als Wedge-Position bezeichnet. Die pulsatile Pulmonalisdruckkurve fällt ab, die Amplituden verschwinden, die typische Wedge-Kurve erscheint (Abb. C, unterste Kurve). Der Einschwemmvorgang war hier beendet und der Ballon wurde entblockt. In dieser Position erscheint die pulsatile Druckkurve mit systolischen Spitzen und diastolischem Minimum (ungleich Null) wieder (Abb. B, unterste Kurve). Abb. A, unterste Kurve zeigt eine typische Druckkurve des rechten Ventrikels mit systolischen Spitzen und einem diastolischen Tief um den Nullwert.

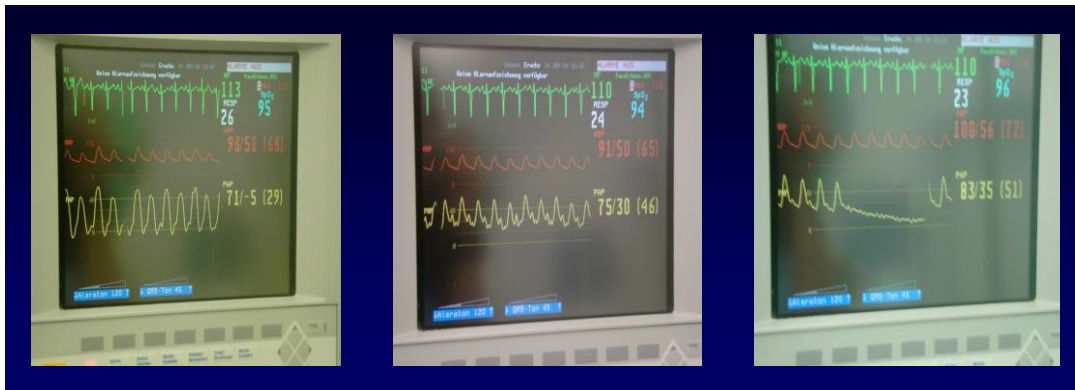


Abb. 6 A

B

C

Der Katheter wurde dann mit einem Drehverschluss mit der Schutzhülle fixiert und das System wurde geeicht, indem die Nullpunktlage des Druckumwandlers auf Höhe des rechten Vorhofs eingestellt wurde (Kett et al., 1999; The American Society of Anesthesiologists, 1993) (vordere bis mittlere Axillarlinie).

2.3.3 Protokolierte Parameter

Nach dieser Eichung wurde vor der ersten Erhebung der Messwerte über den distalen Schenkel des Katheters Blut abgenommen, um später Parameter wie BNP, NT-Pro-BNP, Harnsäure etc. nach Aufarbeitung der Probe zu bestimmen.

Sodann wurde die erste Messreihe gestartet, um Parameter wie Herzfrequenz (HF), systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck (sRR, dRR, mRR), systolischer, diastolischer und mittlerer pulmonalarterieller Druck (sPAP, dPAP, mPAP),

zentralvenöser Druck (ZVD), periphere O₂-Sättigung und cardiac output (CO) über die Thermodilution zu erheben. Nach jeder Meßreihe wurden zusätzlich venöse und kapilläre (über hyperämisiertes Ohrläppchen mit Finalgon-Salbe) Blutgase analysiert, die u.a. Ergebnisse über paO₂, paCO₂, PvO₂, pvCO₂, SvO₂ lieferten.

Der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) wurde nach Erhebung der genannten Daten aus Herzzeitvolumen (HZV), mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) und pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAWP) errechnet.

Die Thermodilution ermöglicht über die schnelle und gleichmässige Injektion einer gekühlten 10ml NaCl-Lösung über den proximalen Schenkel des Katheters vorhofnah in die V. Cava die Bestimmung des Herzzeitvolumens. Die Temperaturfühler am Katheter registrieren das Abkühlen des Blutes nach Injektion. Die Geschwindigkeit mit der die Ausgangstemperatur des Blutes wieder erreicht wird, verhilft zur Berechnung des HZVs über einen speziellen HZV-Computeralgorithmus.

Die grafische Darstellung der zeitlichen Temperaturkurve und die daraus resultierende Fläche unter dieser Kurve ermöglicht dessen Integralberechnung nach der Stewart-Hamilton-Gleichung. Das Ergebnis entspricht dann dem HZV. Je höher das HZV, desto schneller erreicht das abgekühlte Blut die Ausgangstemperatur und desto kleiner die Fläche unter der Temperaturkurve und umgekehrt.

2.4 Studienziel

Ziel dieser Studie war es, die Assoziation der Veränderung der Hämodynamik und der Veränderung von nicht-invasiven Markern der Hämodynamik zu untersuchen.

2.5 Statistik

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten des untersuchten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2 als auch die Differenzen zwischen Zeitpunkt 1 und 2 mittels der deskriptiven Statistik (Daten-Tabellen, Mittelwerte, Standardabweichung) beschrieben.

Ferner wurden Korrelationsanalysen zwischen den Differenzen zweier Parameter durchgeführt.

Alle in dieser retrospektiven Studie untersuchten Werte sind als Mittelwerte +/-

Standardfehler aufgeführt.

Die in den Tabellen angegebenen Werte wurden mit Hilfe des Computerprogramms 'Microsoft Excel' mit den nachfolgend aufgeführten deskriptiv statischen Verfahren analysiert.

Es wurde mittels linearer Regressionsanalyse die Beziehung zweier Parameter hinterfragt. Diese Art der Analyse ergab einen Korrelationskoeffizienten und die Irrtumswahrscheinlichkeit. Diese Irrtumswahrscheinlichkeit wird klassifiziert in:

- ns = nicht signifikant
- $p \leq 0,05$ signifikant
- $p \leq 0,01$ sehr signifikant
- $p \leq 0,001$ höchst signifikant

Das 95% Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in dem der wahre Wert mit 95%iger Wahrscheinlichkeit ($p = 0,95$) liegt.

Die untere Grenze zeigt den garantierten Mindesteffekt an. Das Signifikanzniveau ist definiert als 1-Konfidenzintervall.

Die Effekte wurden als signifikant erachtet, wenn das

- 95%-Konfidenzintervall ($p < 0,05$)
- 99%-Konfidenzintervall ($p < 0,01$) und/oder
- 99,9%-Konfidenzintervall ($p < 0,001$)

der vor/nach Differenzen sich nicht mit Null überschneiden.

Lineare Korrelationen wurden nach Pearson berechnet.

Mit Hilfe von + - Test wurden die Gruppen des Zeitpunkt 1 und die des Zeitpunkt 2 auf Unterschiede in den unterschiedlichen Parametern untersucht.

3 ERGEBNISSE

3.1 Anthropometrische Daten

Geschlecht	Anzahl der Patienten
weiblich	52
männlich	21

Tab. 5a

Patientenanzahl (n)	Alter (Jahren)	Grösse (cm)	Gewicht (kg)
73	49	167	67

Tab. 5 b

Diagnose	Anzahl der Patienten
Pulmonale Hypertonie	73
PAH (Klasse I)	44
PH bei interstitieller Lungenerkrankung (Klasse III)	10
CTEPH (Klasse IV)	18
Sarkoidose (Klasse V)	1

Tab. 5c

Therapie nach Katheter zum Zeitpunkt 1	Anzahl der Patienten
Weiterhin therapienaiv	6
Inh. Ilomedin neu	29
Sildenafil neu	13
CCB neu	3
Bosentan neu	1
CCB neu und Sildenafil neu	1
CCB neu und inh. Ilomedin neu	4
Unter inh. Ilomedin	4
Unter CCB und unter inh. Ilomedin	2
Unter CCB	3
Unter CCB und inh. Ilomedin neu	2
Unter CCB und Bosentan neu	1
Unter CCB und Sildenafil neu	4

Tab. 5d

Interventionen	Anzahl der Patienten
Z.n. LTX	3
Z.n. PTEA	9
Z.n. Septostomie	3

Tab. 5e

Tabelle 5a-e zeigen die anthropometrischen Daten der Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die in diese Untersuchung eingeschlossen wurden.

Die Geschlechterverteilung des untersuchten Patientenkollektivs ist mit 52:21

zugunsten des weiblichen Geschlechtes ausgefallen (Tab. 5a). Die Patienten waren im Schnitt 49 Jahre alt und wiesen im Mittel eine Körpergrösse von 167cm und ein Gewicht von 67kg auf (Tab. 5b).

Die ätiologische Zuordnung der pulmonalen Hypertonie wurde gemäß der Dana-Point-Klassifikation vorgenommen. Für unser Patientenkollektiv bedeutet dies, dass 44 Patienten eine PAH aufwiesen, 10 Patienten eine PH bei interstitieller Lungenerkrankung, 18 Patienten litten an einer CTEPH und bei 1 Patienten wurde eine Sarkoidose diagnostiziert (Tab. 5c).

Des Weiteren ist die unterschiedliche medikamentöse Therapie (Tab. 5d) aufgelistet.

6 Patienten wurden nach dem 1 Katheter weder auf einen CCB noch auf eine spezifische pulmonal-vasodilatative Therapie eingestellt. Gründe hierfür sind beispielsweise:

- das Vorliegen einer CTEPH und die Einleitung einer antikoagulativen Therapie (Marcumar) oder
- die Optimierung der Therapie der Grunderkrankung wie z.B. bei COPD-Patienten mit leichter pulmonaler Hypertonie.

Bei 51 Patienten, die vorher weder CCB noch eine pulmonal-spezifische Therapie aufwiesen, wurde die Therapie erweitert. Und zwar wie folgt:

- 29 Patienten erhielten inhalatives Ilomedin,
- 13 Patienten wurden mit Sildenafil therapiert,
- 3 Patienten bekamen CCB,
- 1 Patient erhielt Bosentan,
- bei einem weiteren Patienten wurde die Therapie um CCB und Sildenafil gleichzeitig ausgebaut,
- 4 Patienten wurden nach dem 1 Katheter mit CCB und inh. Ilomedin behandelt.

16 Patienten standen beim 1 Katheter bereits unter Therapie, 2 davon unter Kombinations- und 14 unter Monotherapie.

- 4 Patienten wiesen bereits eine inh. Ilomedintherapie auf. Diese wurde nach dem 1 Katheter auch so belassen.
- 10 Patienten hatten eine CCB-Therapie. Nach dem 1 Katheter wurde:
 - bei 3 dieser 10 Patienten die Therapie im Verlauf so belassen
 - bei 2 erfolgte eine Therapieerweiterung mit inh. Ilomedin

- bei 1 erfolgte eine zusätzliche Therapieeinstellung auf Bosentan
- bei 4 erfolgte eine Therapieeskalation mit Sildenafil.
- 2 Patienten wiesen zum Zeitpunkt 1 des 1 Katheters eine Kombinationstherapie mit CCB und inh. Ilomedin auf. Diese wurde im Verlauf nach dem 1 Katheter nicht verändert.

Aus der Tab. 5e geht hervor, dass im weiteren Verlauf 3 der 73 Patienten transplantiert wurden. Bei 9 Patienten der 18 CTEPH-Patienten war eine PTEA möglich und 3 Patienten wurden einer Septostomie unterzogen.

3.2 Hämodynamische Daten und Blutgase

3.2.1 Zum Zeitpunkt 1, zum Zeitpunkt 2 und Veränderungen von Zeitpunkt 1 nach 2

Parameter	Einheit	Anzahl (t1)	Mittelwert t (t1)	SD (t1)	Anzahl (t2)	Mittelwert (t2)	SD (t2)	Anzahl	Mittelwert (t2-t1)	SD	p
HF	1/min	64	83,8	10,9	68	81,8	10,6	61	-0,9	10,3	0,37
mSAP	mmHG	64	94,3	19,2	68	93,4	15,3	61	-0,5	18,8	0,79
mPAP	mmHG	64	55,9	11,3	68	56,5	13,2	61	0,5	7,87	0,63
PAWP	mmHG	64	7,40	2,78	67	7,16	3,01	59	-0,52	2,91	0,27
CVP	mmHG	64	8,95	5,77	68	8,60	5,25	56	-0,63	6,33	0,51
HMV	l/min	64	3,64	1,19	68	3,83	1,45	61	0,25	1,05	0,09
RVEF	%	43	14,9	7,74	47	15,2	8,68	40	0,4	6,03	0,80
SVR	dyn*s*cm-5	64	2026	676	68	1967	693	61	-59	714	0,54
PVR	dyn*s*cm-5	71	1226	566	69	1198	554	67	-15	414	0,81
CI	l/min/m ²	64	2,11	0,72	68	2,19	0,75	61	0,12	0,65	0,21
SVRI	dyn*s*cm-5/m ²	64	3533	1142	68	3371	1049	61	-187	1168	0,23
PVRI	dyn*s*cm-5/m ²	64	2076	888	68	2035	886	61	-68	727	0,52
RRsyst.	mmHG	64	137	22	68	133	21	61	-3	21,2	0,17
RRdiast.	mmHG	64	75	12	68	74	13	61	0	12,5	0,98
PAsyst.	mmHG	64	91	18	68	90	22	61	0	16,9	0,88
PAdiast.	mmHG	64	38	10	68	38	11	61	-1	7,30	0,57
art.pO2	mmHG	55	66,8	20,8	58	69,7	20,8	50	2,44	13,5	0,34
art.pCO2	mmHG	55	31,9	5,48	58	32,9	6,88	52	1,0	5,22	0,17
art.SO2	%	55	92,7	5,12	59	91,1	7,24	53	-2,0	4,63	0,003
ven.SO2	%	56	58,3	11,37	59	57,3	12,40	54	-0,7	10,15	0,62
art.tO2	Vol%	55	18,9	2,33	59	18,4	2,76	52	-0,5	2,57	0,13
ven.tO2	Vol%	56	11,9	2,80	59	11,6	2,90	53	-0,2	2,43	0,53
AVDO2	Vol%	55	6,89	2,13	59	6,78	2,31	52	-0,21	1,87	0,40
O2-Aufnahme	l/min	55	0,24	0,05	59	0,24	0,05	52	0	0,04	0,62

Tab.6 Hämodynamische Daten zum Untersuchungszeitpunkt 1, zum Untersuchungszeitpunkt 2 und die Veränderung der Hämodynamik von Untersuchung 1 nach 2

Hämodynamik mit Herzfrequenz (HF), mittlerer systemischer Blutdruck (mSAP), mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP), pulmonalarterieller Verschlußdruck (PAWP), zentralvenöser Druck (CVP), Herzminutenvolumen (HMV), rechtsventikuläre Ejektionsfraktion (RVEF), systemischer Gefäßwiderstand (SVR), Lungengefäßwiderstand (PVR), cardiac index (CI), systemischer Gefäßwiderstandsindex (SVRI), Lungengefäßwiderstandsindex (PVRI), systolischer Blutdruck (RRsyst.), diastolischer Blutdruck (RRdiast.), systolischer Lungenarteriendruck (PAsyst.), diastolischer Lungenarteriendruck (PAdiast.), arterieller Sauerstoffpartialdruck (art. pO2), arterieller Kohlendioxidpartialdruck (art.pCO2), arterielle Sauerstoffsättigung (art.So2), venöse Sauerstoffsättigung (venSo2), totale Sauerstoffmenge pro 100 ml arteriellem Blut (art.tO2), totale Sauerstoffmenge pro 100 ml venösem Blut (ven.tO2), arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVDO2),

Sauerstoffaufnahme (o2-Aufnahme) mit Einheit, Mittelwert und Standardabweichung. Der PVR lag von einer größeren Anzahl von Patienten vor, als die anderen Meßwerte, die teilweise nicht auffindbar waren. P zeigt die Signifikanz und prüft die Unterschiede zwischen dem Parameter zum Zeitpunkt 1 und dem Parameter zum Zeitpunkt 2

Tab. 6 zeigt zum einen die hämodynamischen Daten und die Blutgase zum Zeitpunkt 1. Es handelt es sich im Mittel um eine schwere Form der pulmonalen Hypertonie (mPAP 55,9mmHg) mit einer reduzierten zentral-venösen Sättigung (venSO2 58,3%) als Ausdruck des leicht eingeschränkten HMV (3,64 l/min), grenzwertigen Überwässerungszeichen (CVP 8,95 mmHg), einer fehlenden pulmonal-venösen Stauung bei normwertigen Wedge-Druck (PAWP 7,4mmHg), einer normofrequenten Normotonie (HF 83,8/min, RR 137/75mmHg) und einer resp Partialinsuff (pO2 66,8mmHg, pCO2 31,9mmHg) bei normaler O2-Aufnahme (0,24 l/min).

Tab. 6 zeigt zum anderen die hämodynamischen Daten und Blutgase im Verlauf zum Zeitpunkt 2. Es handelt sich gemittelt weiterhin um eine schwere pulmonale Hypertonie (mPAP 56,5mmHg) mit eingeschränktem HMV (3,83 l/min) als Ausdruck dazu eine reduzierte zentral-venösen Sättigung (venSO2 57,3%). Des Weiteren ist zu erkennen, dass sichere Überwässerungszeichen fehlen (CVP 8,6mmHg), keine pulmonal-venöse Stauung (PAWP 7,16mmHg), eine normofrequente Normotonie (HF 81,8/min, RR 133/74mmHg) und eine resp. Partialinsuff (pO2 69,7mmHg, pCO2 32,9mmHg) bei unverändert normaler Sauerstoff-Aufnahme (0,24 l/min).

Tab. 6 zeigt des Weiteren die Veränderungen der pulmonalen und systemischen Hämodynamik und der arteriellen und venösen Blutgase vom Untersuchungszeitpunkt 1 nach 2. Es sind im Mittel keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.

3.3 Laborparameter und 6mw

3.3.1 Zum Zeitpunkt 1, zum Zeitpunkt 2 und Veränderungen von Zeitpunkt 1 nach 2

Parameter	Einheit	Anzahl (t1)	Mittelwert (t1)	SD (t1)	Anzahl (t2)	Mittelwert (t2)	SD (t2)	Anzahl (t2-t1)	Mittelwert (t2-t1)	SD	p
ProBNP	pg/ml	25	2669	2846	72	1979	1997	24	-544	2037	0,20
BNP	pg/ml	60	330	288	72	377	359	59	26	273	0,47
CRP	mg/l	60	4,54	4,75	72	6,29	2,1	59	-0,22	2,15	0,96
HSR	mg/100ml	60	6,42	1,99	72	4,44	5,04	59	-0,15	5,51	0,43
6mw	m	69	291	106	68	325	102	67	30	101	0,02

Tabelle 7 Laborparameter und 6mw zum Untersuchungszeitpunkt 1, Laborparameter und 6mw zum Untersuchungszeitpunkt 2 und die Veränderung der Laborwerte und des 6mw von Untersuchung 1 nach 2

Mittelwerte mit Standardabweichung (SD), ProBNP = pro brain natriuretic peptide, BNP = brain

natriuretic peptide, CRP = C-reaktives Protein, HSR = Harnsäure, 6mw = 6 Minuten Gehstest mit entsprechenden Einheiten. P zeigt die Signifikanz zwischen dem Parameter zum Zeitpunkt 1 und dem Parameter zum Zeitpunkt 2. ProBNP wurde aus technischen Gründen zum Untersuchungszeitpunkt 1 nur bei einem Teil der Patienten bestimmt.

Tab. 7 zeigt die Labordaten und 6mw-Ergebnisse zum Untersuchungszeitpunkt 1. Im Mittel wiesen die Patienten zu diesem Zeitpunkt leicht erhöhte CRP (4,54 mg/l) und HSR-Werte (6,42 mg/dl), deutlich erhöhte ProBNP (2669 pg/ml) und BNP-Werte (330 pg/ml) und eine deutlich eingeschränkte Gehstrecke von nur 291m auf.

Die Laborwerte und 6mw-Gehstrecke zum Untersuchungszeitpunkt 2, die in Tabelle 7 zu sehen sind, ergeben weiterhin leicht erhöhte CRP (6,29 mg/l) und HSR-Werte (4,44 mg/dl), deutlich erhöhte ProBNP (1979 pg/ml) und BNP-Ergebnisse (377 pg/ml) und einen eingeschränkten 6mw-Test von 325m.

Die Veränderungen der Laborwerte und 6mw vom Untersuchungszeitpunkt 1 nach 2, die der Tabelle 7 zu entnehmen sind, zeigen bis auf eine (signifikante) Abnahme des ProBNP-Wertes um 544pg/ml und einer Zunahme der 6mw-Gehstrecke um 30m keine weiteren wesentlichen Veränderungen der restlichen in der Tabelle aufgeführten Parameter (Tab. 7).

3.4 Korrelationskoeffizienten der einzelnen Messparameter zueinander

3.4.1 Zum Untersuchungszeitpunkt 1

	ProBNP_1	BNP_1	HSR_1	CRP_1	6mw_1	PVR_1	mPAP_1	CVP_1	HMV_1	ven SO2_1
ProBNP_1	1									
BNP_1	0,900	1								
HSR_1	0,382	0,398	1							
CRP_1	0,063	0,228	0,143	1						
6mw_1	-0,564	-0,333	-0,179	-0,158	1					
PVR_1	0,048	0,376	0,391	0,097	-0,219	1				
mPAP_1	-0,188	0,063	0,189	-0,007	0,046	0,655	1			
CVP_1	-0,251	0,245	0,249	0,401	-0,157	0,574	0,246	1		
HMV_1	-0,294	-0,505	-0,346	-0,245	0,328	-0,822	-0,287	-0,581	1	
venSo2_1	-0,254	-0,507	-0,411	-0,173	0,251	-0,747	-0,212	-0,638	0,771	1

Tab. 8 Korrelationskoeffizienten der einzelnen Meßparameter zum Untersuchungszeitpunkt 1 zueinander

ProBNP (pro brain natriuretrisches peptid), BNP (brain nartiuretrisches peptid), HSS (Harnsäure), CRP (c-reaktives Protein), Gehstrecke im 6 Minuten Gehstest (6mw), PVR (Lungengefäßwiderstand), mPAP (mittlerer pulmonalarterielle Druck), CVP (zentralvenöser Druck), HMV (Herzminutenvolumen) und venSo2 (zentralvenöser Sauerstoffsättigung). Die höchsten Korrelationskoeffizienten finden sich erwartungsgemäß zwischen BNP und ProBNP, PVR und CVP, PVR und venSo2, CVP und venSo2, HMV und venSo2. Die Parameter mit einem hohen Korrelationskoeffizienten wurden fettgedruckt.

In der Tab. 8 sind die Korrelations-Koeffizienten der einzelnen Messparameter zum

Untersuchungszeitpunkt 1 zueinander dargestellt. Wie zu erwarten, hat den höchsten Korrelationskoeffizienten BNP zu ProBNP (0,90). Hohe Korrelationskoeffizienten finden sich auch zwischen PVR zu mPAP (0,655), PVR zu CVP (0,574), PVR zu HMV (-0,822), PVR zu venSO2 (-0,747) und HZV zu venSO2 (0,771) und CVP zu HMV (-0,581) und CVP zu venSO2 (-0,638) um nur einige wichtige zu nennen.

3.4.2 Zum Untersuchungszeitpunkt 2

	ProBNP_2	BNP_2	HSR_2	CRP_2	6mw_2	PVR_2	mPAP_2	CVP_2	HMV_2	ven SO2_2
ProBNP_2	1									
BNP_2	0,871	1								
HSR_2	0,290	0,327	1							
CRP_2	0,122	0,095	0,257	1						
6mw_2	-0,311	-0,350	-0,133	-0,365	1					
PVR_2	0,423	0,464	0,305	0,016	-0,092	1				
mPAP_2	0,130	0,169	0,062	0,069	0,179	0,577	1			
CVP_2	0,455	0,594	0,412	0,170	-0,009	0,419	0,242	1		
HMV_2	-0,459	-0,480	-0,279	-0,024	0,313	-0,774	-0,188	-0,450	1	
venSo2_2	-0,528	-0,581	-0,369	-0,379	0,258	-0,662	-0,337	-0,532	0,694	1

Tab. 9 Korrelationskoeffizienten der einzelnen Meßparameter zum Untersuchungszeitpunkt 2 zueinander

ProBNP (pro brain natriuretrisches peptid), BNP (brain nartiuretrisches peptid), HSR (Harnsäure), CRP (c-reaktives Protein), Gehstrecke im 6 Minuten Gehstest (6mw), PVR (Lungengefäßwiderstand), mPAP (mittlerer pulmonalarterielle Druck), CVP (zentralvenöser Druck), HMV (Herzminutenvolumen) und venSo2 (zentralvenöser Sauerstoffsättigung). Die höchsten Korrelationskoeffizienten finden sich erwartungsgemäß zwischen ProBNP und BNP, PVR und HMV, PVR und venSo2, HMV und venSo2. Die Parameter mit einem hohen Korrelationskoeffizienten wurden fettgedruckt.

Die höchsten Korrelationskoeffizienten zum Untersuchungszeitpunkt 2 (Tabelle 9) waren wie zu erwarten wieder zwischen BNP und ProBNP (0,871). Weiterhin fand sich signifikante/beste Korrelation zwischen PVR und mPAP (0,577), PVR und HMV (-0,774), PVR und venSO2 (-0,662) und HMV zu SvO2 (0,694).

Keine signifikante Korrelation fand sich z.B. zwischen CRP und PVR (0,016).

3.4.3 Der Differenzen vom Untersuchungszeitpunkt 1 nach 2

	diff_ProBNP	diff_BNP	diff_HSR	diff_CRP	diff_6mw	diff_PVR	diff_mPAP	diff_CVP	diff_HMV	diff_venSo2
diff_ProBNP	1									
diff_BNP	0,840	1								
diff_HRS	0,726	0,364	1							
diff_CRP	0,242	0,065	-0,039	1						
diff_6mw	-0,187	-0,030	-0,225	-0,205	1					
diff_PVR	0,102	0,201	0,461	-0,112	-0,354	1				
diff_mPAP	0,263	0,202	0,301	0,184	-0,154	0,498	1			
diff_CVP	0,206	0,363	0,080	0,308	-0,257	0,426	0,420	1		
diff_HMV	0,050	-0,223	-0,211	0,205	0,253	-0,784	-0,195	-0,341	1	
diff_venSo2	-0,410	-0,405	-0,351	-0,356	0,493	-0,735	-0,305	-0,616	0,585	1

Tab. 10 Korrelationskoeffizienten der einzelnen Differenzen der Meßparameter vom

Untersuchungszeitpunkt 1 nach 2 zueinander

ProBNP (pro brain natriuretisches peptid), BNP (brain natriuretisches peptid), HSR (Harnsäure), CRP (c-reaktives Protein), der Differenz der Gehstrecke im 6 Minuten Gehtest (6mw) vom Zeitpunkt 1 nach 2 und der Differenzen der hämodynamischen Parameter auch vom Untersuchungszeitpunkt 1 nach 2 mit PVR (Lungengefäßwiderstand), mPAP (mittlerer pulmonalarterielle Druck), CVP (zentralvenöser Druck), HMV (Herzminutenvolumen) und venSo2 (zentralvenöser Sauerstoffsättigung). Die höchsten Korrelationskoeffizienten finden sich erwartungsgemäß zwischen ProBNP und BNP, ProBNP und HSR, PVR und venSo2, PVR und HMV, CVP und venSo2. Die Parameter mit einem hohen Korrelationskoeffizienten wurden fettgedruckt.

Für die Differenzen des BNP und ProBNP vom Untersuchungszeitpunkt 1 nach 2 ergab sich wieder erwartungsgemäß eine sehr hohe Korrelation von 0,840.

Eine signifikante Korrelation zeigte sich auch zwischen den Differenzen des ProBNP und HSR (0,726) und HMV und venSO2 (0,585).

Eine negative Korrelation zeigte sich zwischen den Differenzen des PVR und HMV (-0,784), des PVR und venSO2 (-0,735) und CVP und venSO2 (-0,616).

Keine Korrelation war zwischen den Differenzen zwischen HRS und CVP (0,080) zu sehen (Tab. 10).

3.5 Korrelationen der Veränderungen der wichtigsten hämodynamischen Parameter zueinander

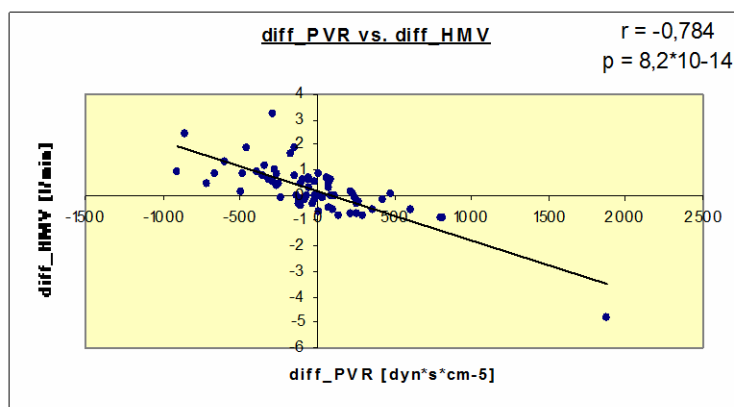


Abb.7 Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und des Herzminutenvolumens (HMV)

Aufgeführt sind die Veränderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes und des Herzminutenvolumens mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

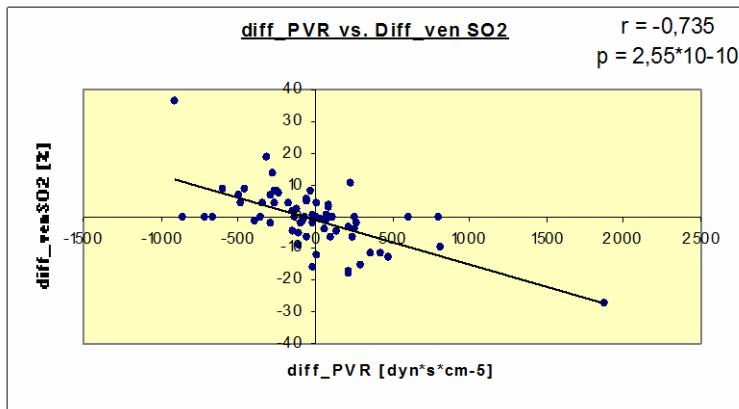


Abb.8 Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSO2)

Aufgeführt sind die Veränderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

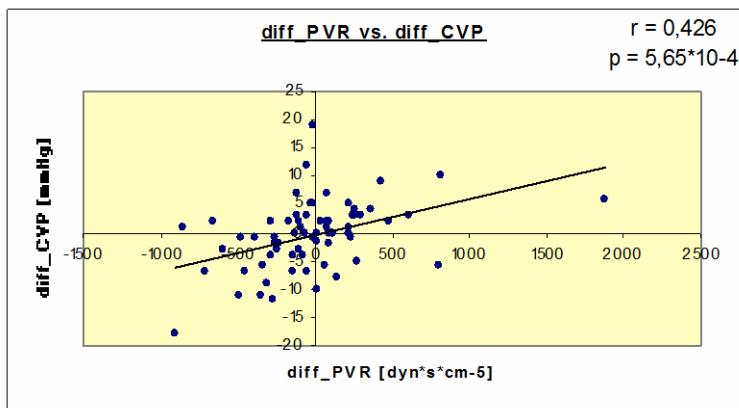


Abb.9 Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und des zentralvenösen Druckes (CVP)

Aufgeführt sind die Veränderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes und des zentralvenösen Druckes mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

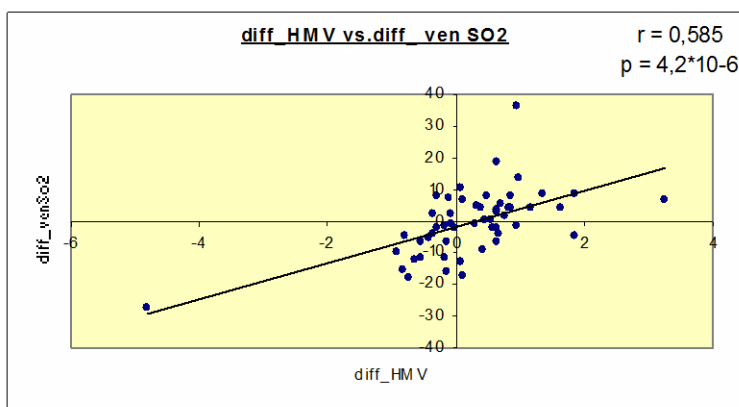


Abb.10 Korrelation der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSO2) und des Herzminutenvolumens (HMV)

Aufgeführt sind die Veränderungen der zentralvenösen Sauerstoffsättigung und des Herzminutenvolumens mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

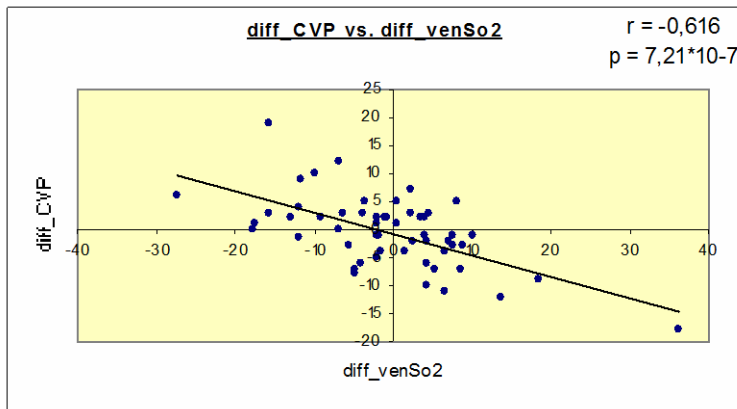


Abb. 11 Korrelation der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSo2) und des zentralvenösen Druckes (CVP)

Aufgeführt sind die Veränderungen der zentralvenösen Sauerstoffsättigung und des zentralvenösen Druckes mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

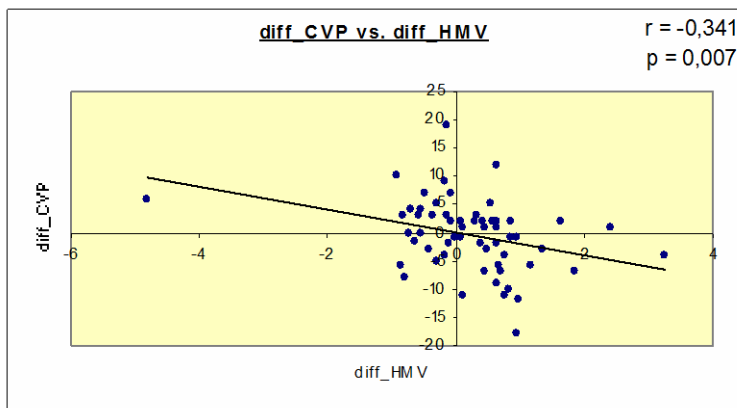


Abb.12 Korrelation des zentralvenösen Druckes (CVP) und des Herzminutenvolumens (HMV)

Aufgeführt sind die Veränderungen des zentralvenösen Druckes und des Herzminutenvolumens mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p

Abb. 7-12 zeigen hochsignifikante Korrelationen der Veränderungen des PVR mit den Veränderungen des HMV, der venSO2 und des CVPs.

Unter pulmonal-spezifischer Therapie verbessert sich die pulmonale Hämodynamik, indem der PVR abnimmt. Diese Abnahme korreliert signifikant negativ ($r = -0,784$, $p = 8,2 \cdot 10^{-14}$) mit einer HMV-Zunahme (Abb. 7).

Weiterhin zeigt sich eine signifikante negative Korrelation zwischen den Veränderungen des Lungengefäßwiderstandes (diff PVR) zu den Veränderungen im Verlauf der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (diff venSO2) (Abb. 8).

Ferner zeigt sich, dass unter Therapie eine PVR-Abnahme mit einer CVP-Abnahme schwach positiv korreliert ($r = 0,426$), dies allerdings mit statistisch hoher Signifikanz ($p = 5,65 \cdot 10^{-4}$) (Abb. 9).

Als Ausdruck der HMV-Zunahme steigt der venSO2. Hier besteht eine signifikante positive Korrelation mit $r = 0,585$, $p = 4,2 \cdot 10^{-6}$ (Abb. 10). Das heißt, dass mit Verbesserung des HZV auch die venSO2 sich verbessert und umgekehrt. Im

untersuchten Kollektiv spricht somit ein eingeschränktes HZV für eine erniedrigte venSO₂.

Des Weiteren erkennt man, dass die Veränderungen des CVP sehr gut mit den Veränderungen der zentral-venösen Sauerstoffsättigung korrelieren (Abb. 11). Zu dieser Korrelation trugen besonders 3 Patienten mit hohen diff CVP-Werten bei.

Die Korrelation zwischen der Veränderung des CVP und den Veränderungen des HZV war schwach negativ ($r = -0,341$) allerdings mit eindeutig hoher Signifikanz ($p = 0,007$) (Abb. 12).

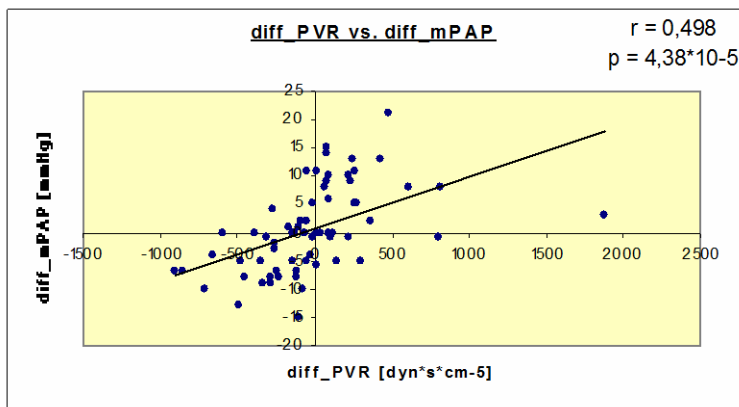


Abb. 13 **Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und des mittleren Lungenarteriendrucks (mPAP)**

Aufgeführt sind die Veränderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes und des mittleren Lungenarteriendrucks mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p

Abb. 13 zeigt eine positive Korrelation ($r = 0,498$) mit einer hohen Signifikanz ($p = 4,38 \cdot 10^{-5}$) zwischen diff PVR und diff mPAP.

3.6 Korrelationen der Veränderungen der wichtigsten Laborparameter zueinander

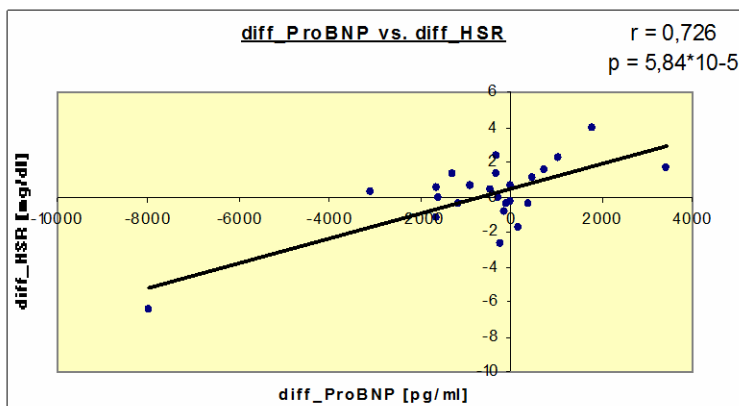


Abb.14 **Korrelation der systemischen ProBNP (pro brain natriuretic peptide) und der systemischen Harnsäure (HSR) - Konzentration**

Aufgeführt sind: 1) Veränderungen der ProBNP-Konzentration und der HRS-Konzentration, 2)

Korrelationskoeffizient r und 3) Signifikanz p

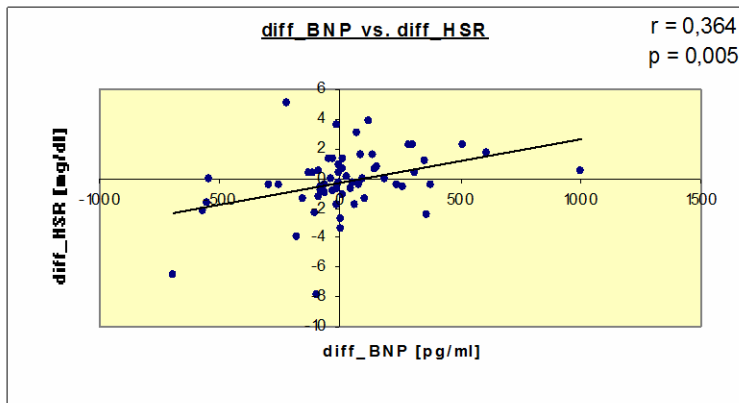


Abb. 15 **Korrelation der BNP (brain natriuretisches peptid) - und HRS (Harnsäure) - Konzentration im Blut**

Aufgeführt sind die Veränderungen der systemischen BNP- und HRS-Konzentration mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

Es zeigen sich signifikante Korrelationen mit den Veränderungen der BNP- und der ProBNP-Werte mit den Veränderungen der HRS-Werte.

Eine Erhöhung der Harnsäure-Spiegel im therapeutischen Verlauf korreliert zu $r = 0,726$, $p = 5,84 \cdot 10^{-5}$ mit einer ProBNP-Erhöhung (Abb. 14). Es korreliert weniger gut mit einem BNP-Anstieg vom Zeitpunkt 1 zu Zeitpunkt 2 ($r = 0,364$, $p = 0,005$, Abb. 15).

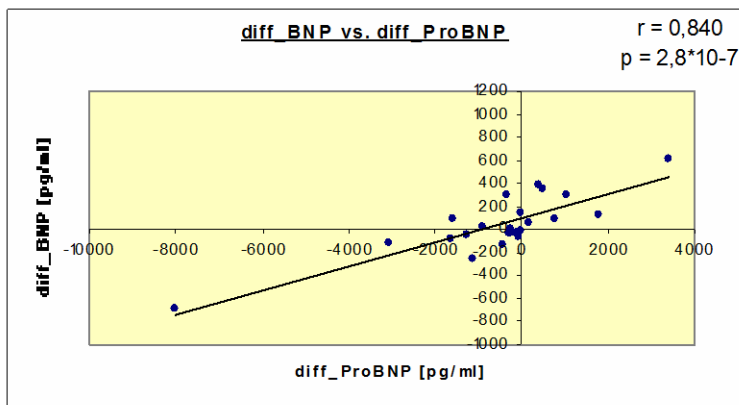


Abb.16 **Korrelation der systemischen BNP und systemischen ProBNP-Konzentration**

Aufgeführt sind die Veränderungen der systemischen BNP- und ProBNP-Konzentration mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

Wie zu erwarten, zeigt sich im zeitlichen Verlauf eine sehr hohe Korrelation zwischen den Veränderungen der BNP- und ProBNP-Werte ($r = 0,840$, $p = 2,8 \cdot 10^{-7}$, Abb. 16).

3.7 Korrelationen der Veränderungen des 6mw zu den Veränderungen der wichtigsten hämodynamischen Parameter

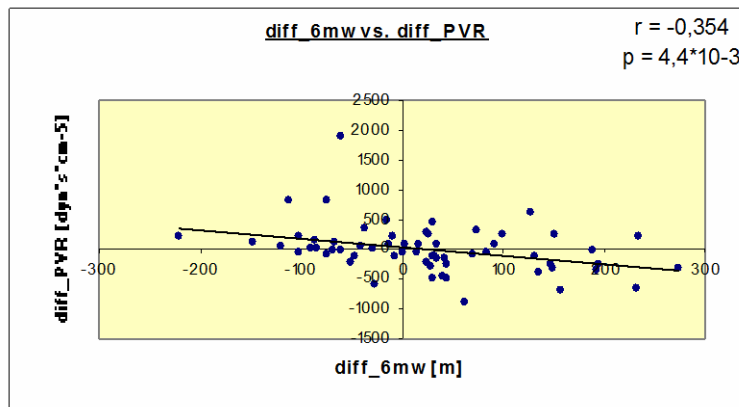


Abb. 17 **Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und der 6-Minuten-Gehstrecke im 6-Minutengehtest (6mw)**

Aufgeführt sind die Veränderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes und der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

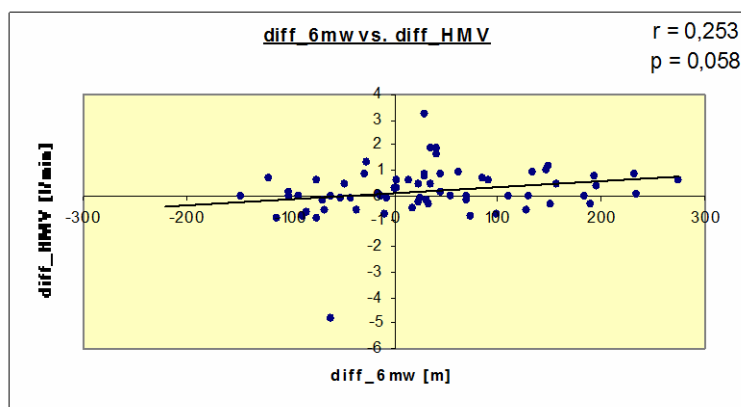


Abb. 18 **Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6mw) und des Herzminutenvolumens (HMV)**

Aufgeführt sind die Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke und des Herzminutenvolumens mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

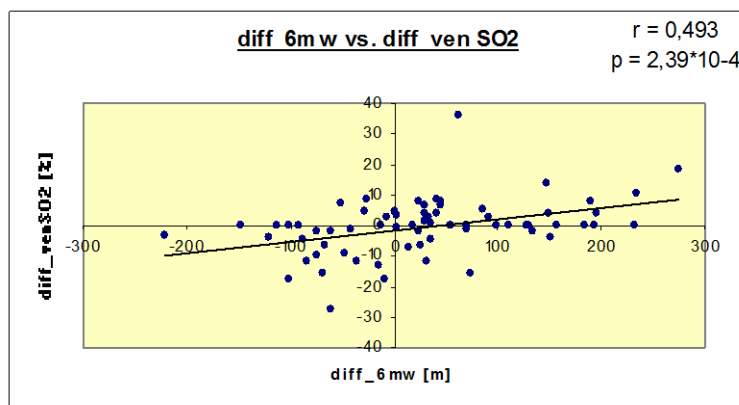


Abb. 19 **Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6mw) und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSO2)** Aufgeführt sind die Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

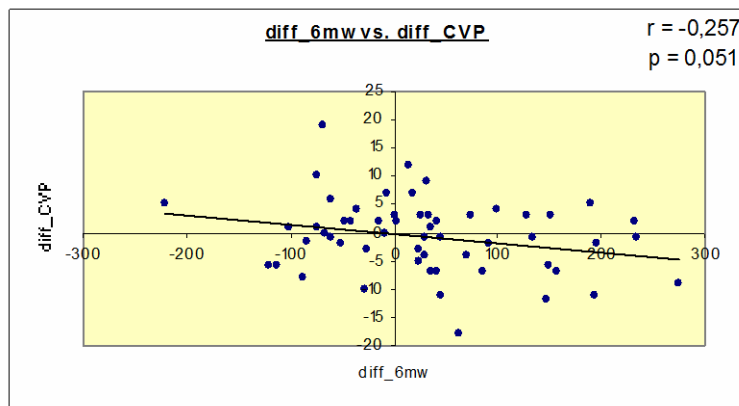


Abb. 20 **Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6mw) und des zentralvenösen Drucks (CVP)**

Aufgeführt sind die Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke und des zentralvenösen Drucks mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

Abb. 17-20 zeigen gute Korrelationen zwischen den Veränderungen des 6mw zu den Veränderungen des PVR.

3.8 Korrelationen der Veränderungen des 6mw zu den Veränderungen einiger Laborwerte

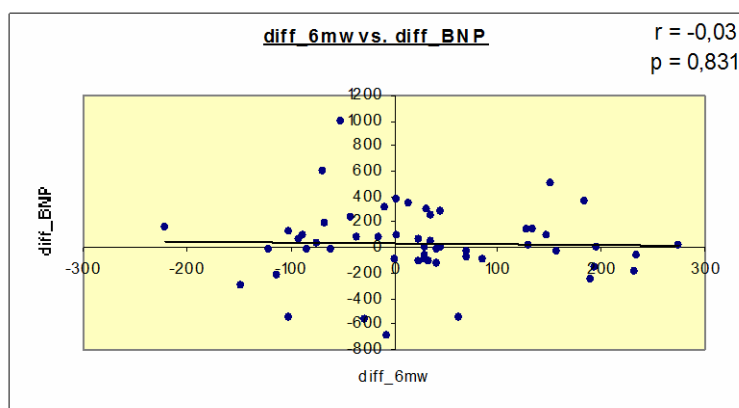


Abb. 21 **Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6mw) und der systemischen BNP-Konzentration (HBM)** Aufgeführt sind die Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke und der BNP-Konzentration mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

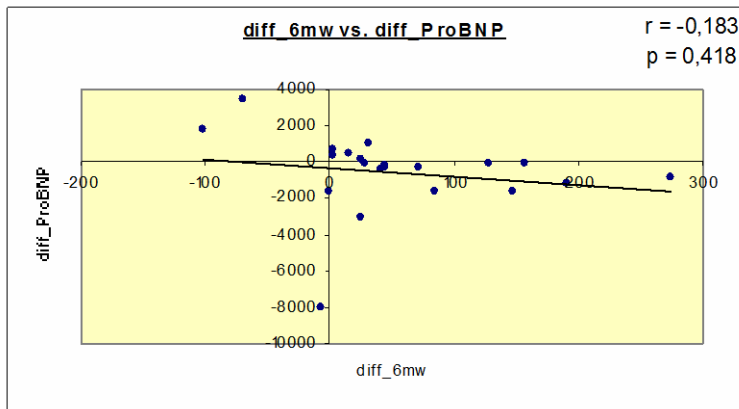


Abb. 22 **Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6mw) und der systemischen ProBNP-Konzentration (ProBNP)** Aufgeführt sind die Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke und die Veränderungen der ProBNP-Konzentration mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p

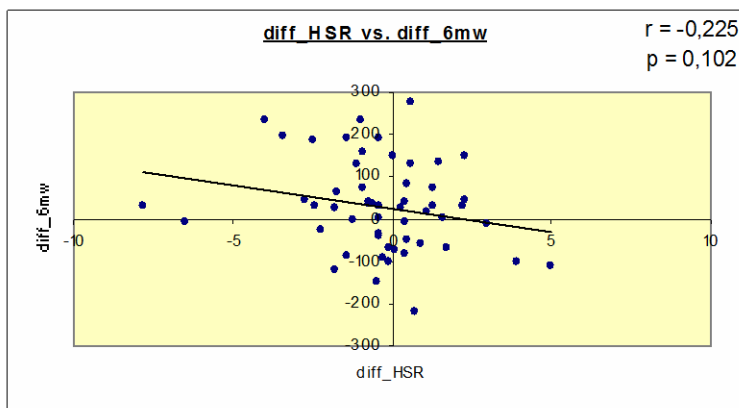


Abb. 23 **Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6mw) und der Harnsäurekonzentration (HSR)** Aufgeführt sind die Veränderungen der 6-Minuten-Gehstrecke und der Harnsäurekonzentration mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p

In den Abb. 21-23 zeigen sich Veränderungen des 6mw mit Veränderungen einiger Laborparametern wie BNP, ProBNP und HRS. In allen drei Grafiken ist keine signifikante Korrelation zu erkennen (diff BNP zu diff 6mw: $r = -0,033$, $p = 0,831$, diff ProBNP zu diff 6mw: $r = -0,183$, $p = 0,481$, diff HRS zu 6mw: $r = -0,225$, $p = 0,102$).

3.9 Korrelationen der Differenz von ProBNP zu Differenzen einiger wichtiger hämodynamischer Parameter

Bis auf eine knapp verfehlte negative Korrelation mit $r = -0,410$ und einer knapp verfehlten Signifikanz mit $p = 0,058$ bei der Betrachtung von diff ProBNP zu diff venSO₂ zeigen die restlichen in den Abb. 24-27 aufgeführten diff Parameter keine signifikanten Korrelationen.

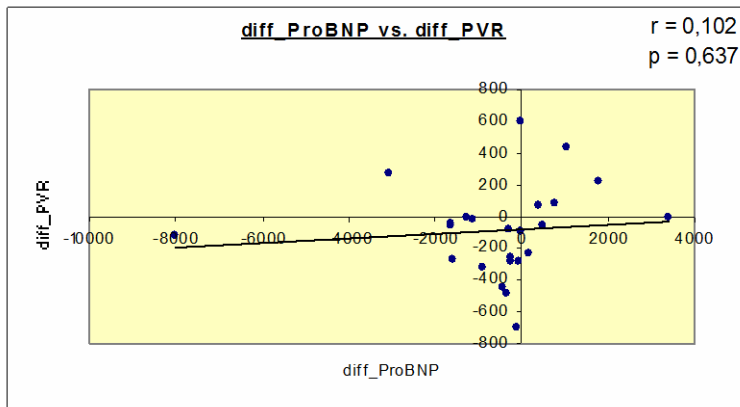


Abb. 24 **Korrelation der systemischen ProBNP-Konzentration (ProBNP) und des Lungengefäßwiderstandes (PVR)**

Aufgeführt sind die Veränderungen des ProBNP und des PVR mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

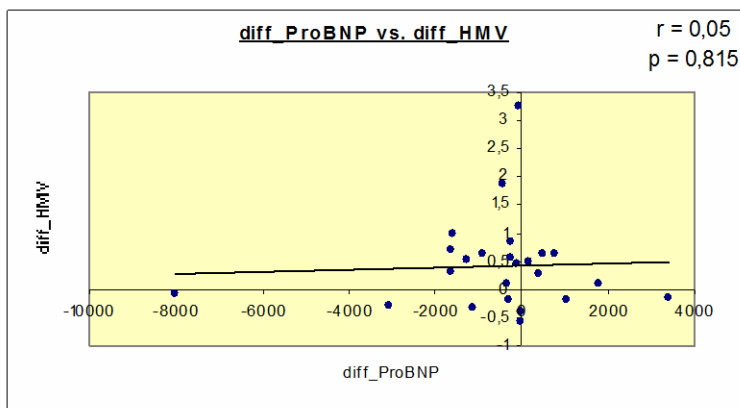


Abb. 25 **Korrelation der systemischen ProBNP-Konzentration (ProBNP) und des Herzminutenvolumens (HMV)**

Aufgeführt sind die Veränderungen der ProBNP-Konzentration und des HMV mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

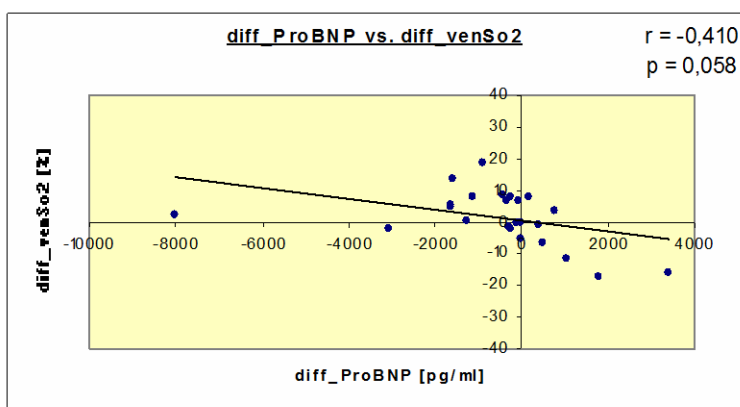


Abb. 26 **Korrelation der systemischen ProBNP-Konzentration und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSO2)**

Aufgeführt sind die Veränderungen der ProBNP-Konzentration und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung mit Korrelationskoeffizient r und Signifikanz p .

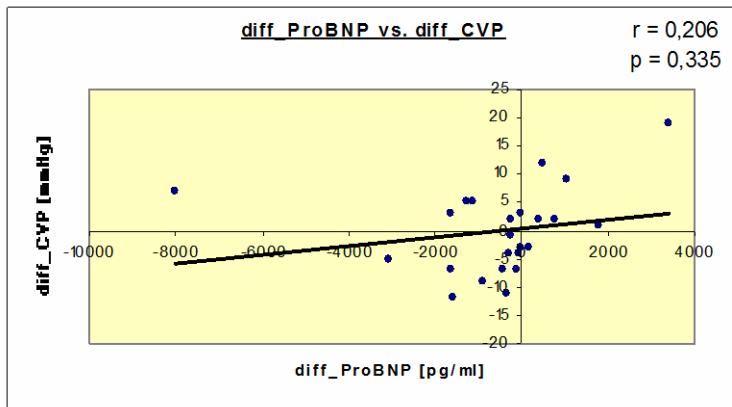


Abb.27 **Korrelation der systemischen ProBNP-Konzentration und des zentralvenösen Druckes (CVP)**

Aufgeführt sind die Veränderungen der ProBNP-Konzentration und des zentralvenösen Druckes mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

3.10 Korrelationen der Veränderungen der HRS zu Veränderungen wichtiger hämodynamischer Parameter

Wie der Abb. 28 zu entnehmen ist, korreliert die Veränderung der HRS mit der Veränderung des PVR positiv und signifikant (r 0,461, p $3,48 \cdot 10^{-4}$).

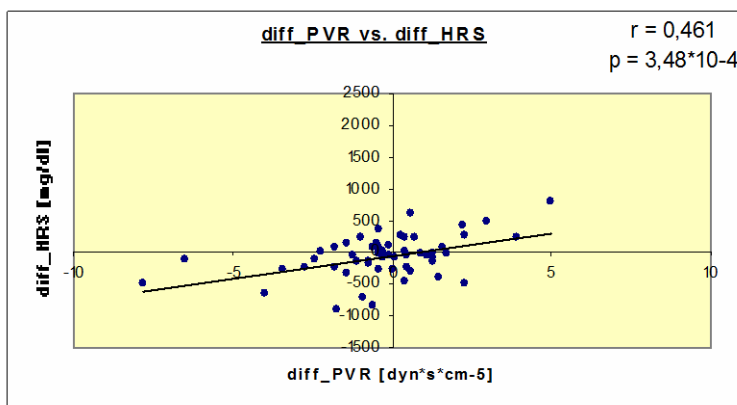


Abb. 28 **Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und der systemischen Harnsäure-Konzentration (HRS)**

Aufgeführt sind die Veränderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes und der HRS-Konzentration mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

Der Zusammenhang zwischen diff HRS und diff venSO₂ zeigt einen schwach negativen Korrelationskoeffizienten, allerdings signifikant (Abb. 29).

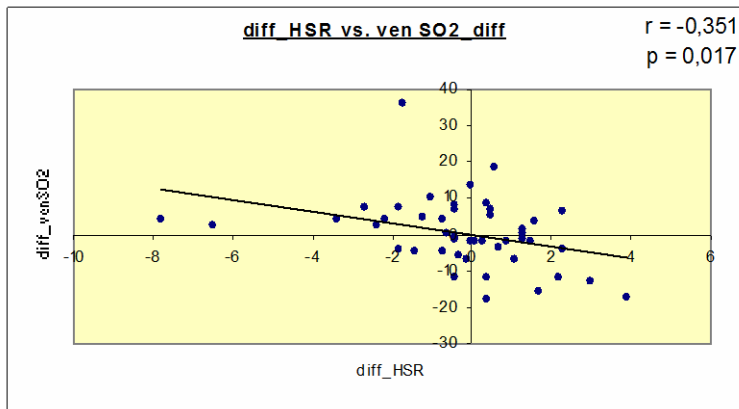


Abb. 29 **Korrelation der Harnsäurekonzentration (HSR) und der pulmonal arteriellen Sauerstoffsättigung (venSO2)**
Aufgeführt sind die Veränderungen der HSR und der venSO2 mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p.

Ein Zusammenhang zwischen diff HRS mit diff CVP ($r = 0,08$, $p = 0,571$) und diff HMV ($r = -0,211$, $p = 0,138$) konnte nicht gezeigt/nachgewiesen werden (Abb. 30 und 31).

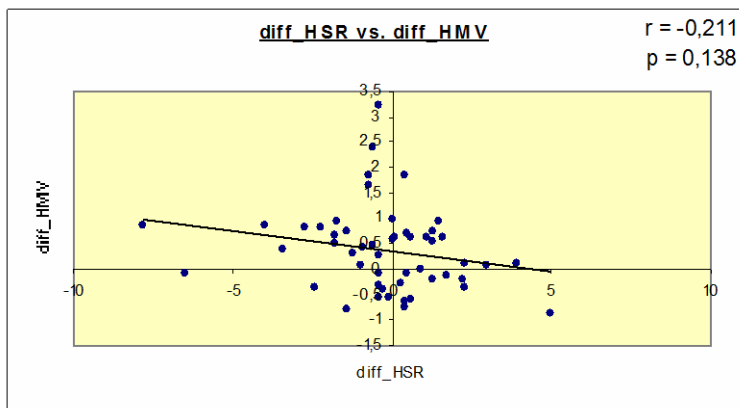


Abb. 30 **Korrelation der Harnsäurekonzentration (HSR) und des Herzminutenvolumens (HMV)**
Aufgeführt sind die Veränderungen der HSR und des HMV mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p

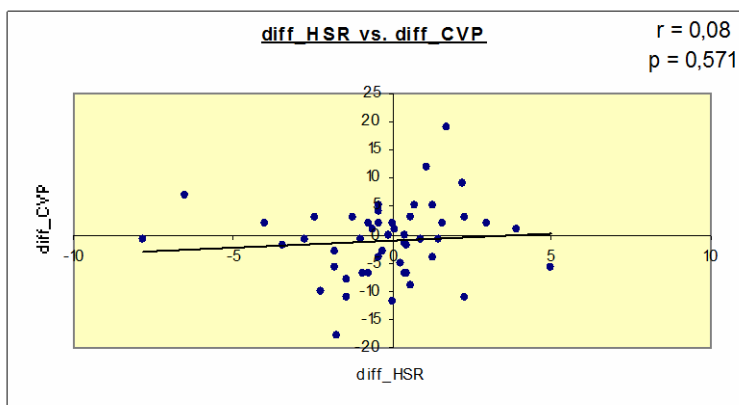


Abb. 31 **Korrelation der systemischen Harnsäurekonzentration (HSR) und des zentralvenösen Drucks (CVP)**
Aufgeführt sind die Veränderungen der HSR und des zentralvenösen Drucks mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p.

3.11 Korrelationen der Veränderungen des BNP zu Veränderungen einiger wichtiger hämodynamischer Parameter (Abb. 32-35)

Die Veränderungen des BNP zu Veränderungen des venSO₂ zeigte eine schwache, negative Korrelation ($r = -0,405$), dies allerdings mit hoher Signifikanz ($p = 0,005$) (Abb. 32).

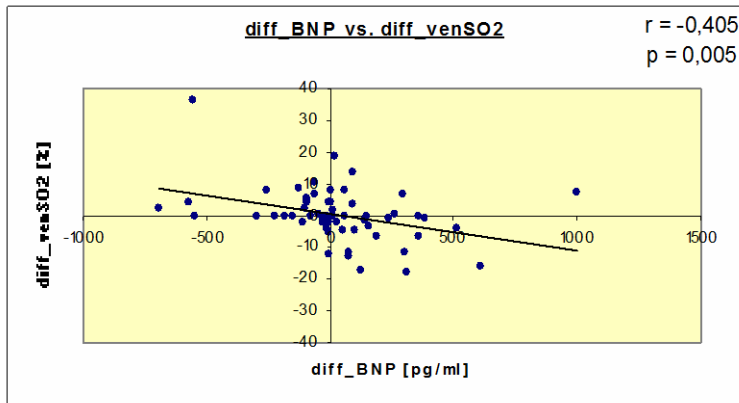


Abb. 32 **Korrelation der BNP-Blutkonzentration und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSO₂)**

Aufgeführt sind die Veränderungen der systemischen BNP-Konzentration und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

Eine schwache, positive Korrelation fand sich zwischen den Veränderungen des BNP zu den Veränderungen des CVP ($r = 0,363$) mit deutlicher Signifikanz ($p = 0,008$) (Abb. 33).

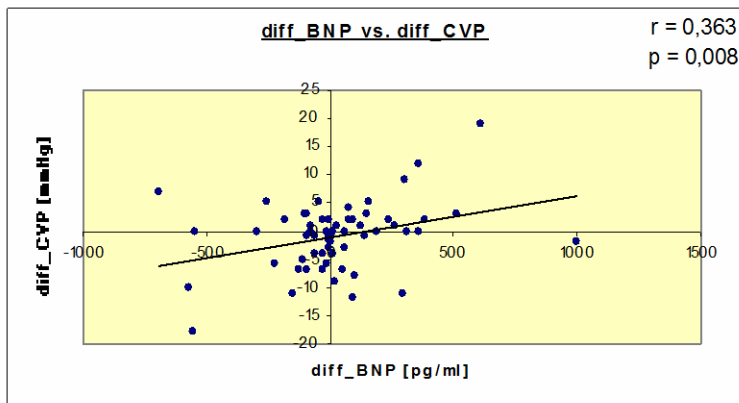


Abb. 33 **Korrelation der BNP-Konzentration im Blut und des zentralvenösen Drucks (CVP)**

Aufgeführt sind die Veränderungen der systemischen BNP-Konzentration und des zentralvenösen Druckes mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

In den graphischen Darstellungen der Abb. 34 und 35 wird deutlich, dass keine signifikante Korrelation zwischen diff BNP zu diff PVR ($r = 0,201$, $p = 0,137$) und zu diff HMV ($r = -0,223$, $p = 0,115$) besteht.

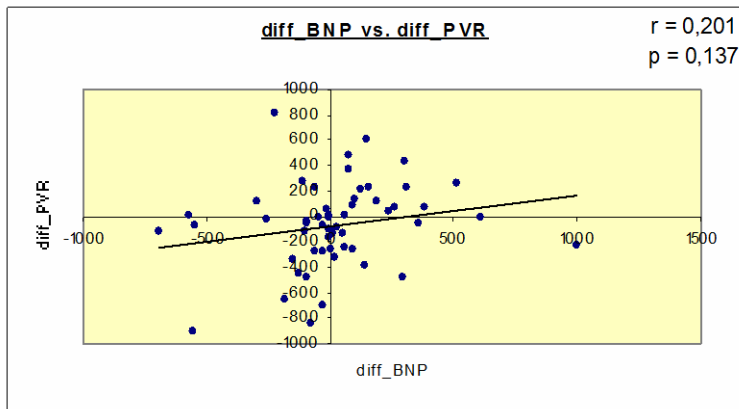


Abb.34 **Korrelation der systemischen BNP-Konzentration (BNP) und des Lungenwiderstandes (PVR)**

Aufgeführt sind die Veränderungen der BNP-Konzentration und des PVR mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

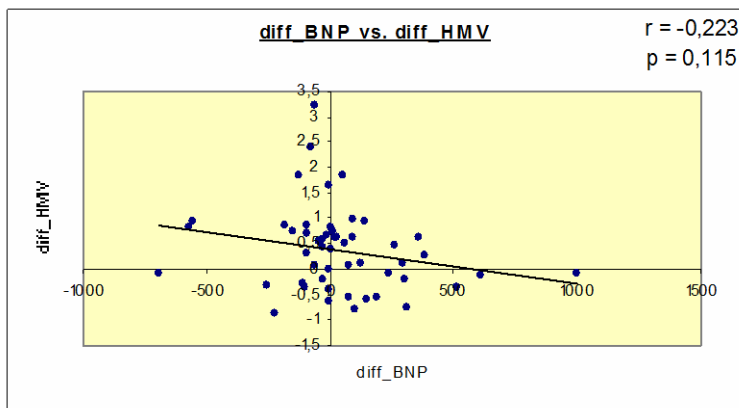


Abb. 35 **Korrelation der systemischen BNP-Konzentration (BNP) und des Herzminutenvolumens (HMV)**

Aufgeführt sind die Veränderungen der BNP-Konzentration und des HMV mit Korrelationskoeffizienten r und Signifikanz p .

4 DISKUSSION

4.1 Zielsetzung und Zusammenfassung der wichtigsten Resultate

Primäres Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es zu untersuchen, wie gut BNP als nicht-invasiver, leicht zu messender Parameter zum einen zur Beurteilung der Schwere der PH und zum anderen zur Beurteilung des Ansprechens bzw. Nicht-Ansprechens auf eine vasodilatative Therapie im Verlauf, d.h.ca. 6 Monate nach Therapiebeginn, geeignet ist.

Des Weiteren wollten wir prüfen, wie gut BNP und Harnsäure (HRS) als nicht-invasive Parameter die pulmonale Hämodynamik und somit die invasiven Parameter wie z.B. PVR, HmV, venSO₂ vorhersagen können und wie gut Veränderungen des BNP im Verlauf Änderungen nicht invasiver Parameter wie z.B. 6mw und HRS vorhersagen können.

Zu diesem Zweck wurden die Veränderungen der relevanten Messparameter vom Untersuchungszeitpunkt 1 zum Untersuchungszeitpunkt 2 mittels Korrelationsanalyse miteinander in Beziehung gesetzt.

4.2 Methodenkritik

4.2.1 Limitationen dieser Studie

Bezüglich der vorliegenden Studie müssen folgende Einschränkungen formuliert werden:

- Die Fallzahl des untersuchten Patientenkollektivs war mit $n = 73$ Patienten relativ gering, um valide prädiktive Werte abzuleiten. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei der pulmonalen Hypertonie um eine sehr seltene Erkrankung handelt, konnten aber bemerkenswert viele Patienten rekrutiert werden. Dies gelang dadurch, dass Patienten aus einem weit überregionalen Raum in einem weithin bekannten, spezialisierten Zentrum für pulmonale Hypertonie behandelt wurden.
- Bei einem Teil der Patienten lagen keine vollständigen Datensätze vor. Dadurch sank die Aussagekraft der statistischen Berechnungen.
- Es fanden sich aufgrund der inkompletten Datenbank bei einem Teil der Patienten keine zum Rechtsherzkatheter zeitnahen 6mw-Ergebnisse. Auch

dies hatte entscheidenden Einfluss auf die Aussagekraft der statistischen Berechnungen.

- Der Katheter zum Zeitpunkt 1 stellte nicht bei allen Patienten eine Ersttestung dar. Das trug dazu bei, dass der Zeitraum vom Beginn der Beschwerden bis zur ersten Untersuchung sich zwischen den Patienten deutlich unterschied. Dasselbe Problem haben aber auch alle anderen Erhebungen bei PAH, weil die Diagnosedauer angesichts der meist unspezifischen Beschwerden von Patient zu Patient extrem unterschiedlich ist.
- Bei einigen Patienten bestand bereits zum Zeitpunkt 1 eine gezielte PAH Therapie und wiederum andere erhielten auch nach dem ersten Rechtsherzkatheter keine gezielte PAH Therapie.
- Durch die BNP und ProBNP Umstellung von Seiten der Klinischen Chemie stehen weniger statistisch auswertbare Proben zur Verfügung, als wenn durchgehend der gleiche Test angewendet worden wäre.
- Die Begleitmedikation wie z.B. Diuretika, die einen wesentlichen Einfluss auf die HRS-Konzentrationen haben können, wurde nicht systematisch erfasst.
- Es erfolgte in der vorliegenden Arbeit keine weitere Unterteilung in Subgruppen und keine weitere separate Analyse der unterschiedlichen gezielten PAH Therapien bei den unterschiedlichen PH-Formen.

4.2.2 Patientenauswahl

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten stellen in Bezug auf Alter und Geschlecht das typische Profil von Patienten mit pulmonaler Hypertonie dar und entsprechen den Patienten aus dem nationalen französischen und dem US amerikanischen Registern (Humbert et al., 2006, Badesch et al., 2010).

Die allgemeinen anthropometrischen Daten wie Geschlechtsverteilung, Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Ätiologie der PH und unterschiedliche vasodilatative Therapie waren bei unseren Patienten sehr ähnlich zu den genannten Registerdaten. Lediglich bei der Form der PH mit 60% PAH der Klasse I und bei der PAH Therapie mit knapp 40% inhalativem Ilomedin fanden sich deutliche Unterschiede zu den Registerpatienten. Hinsichtlich der pulmonalen Hämodynamik wiesen unsere Patienten eine schwere pulmonale Hypertonie auf und waren sehr gut vergleichbar mit den internationalen Registerdaten. Auch die Ergebnisse der Laborchemie wie erhöhte BNP-, ProBNP- und HRS-Spiegel waren gut vergleichbar mit publizierten

Registerdaten, ebenso wie das eingeschränkte Belastungsniveau im 6mw (Kayikcioglu et al., 2008 oder bei Humbert et al., 2006 oder bei Leuchte et al., 2005.)

Unsere Patienten, die im Mittel an einer schweren pulmonalen Hypertonie litten, wurden, gemäß den ESC Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie, 2009, einer vasodilatativen Mono- oder Kombinationstherapie unterzogen. Die in dieser Studie untersuchten Patienten wurden mit folgender vasodilatativer Therapie behandelt: CCB, inhalatives Ilomedin, Sildenafil, Bosentan.

8 % der hier untersuchten Patienten blieben nach dem ersten Katheter therapienaiv. Bei der Hälfte dieser Patienten wurde, gemäß den ESC Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie, 2009, die Therapie der Grunderkrankung optimiert. Bei einem PH-Patienten mit schwerem Emphysem bei Alpha 1-Antitrypsinmangel wurde regelmäßig Alpha 1-Antitrypsin substituiert. Bei einem Weiteren PH-Patienten mit Lungenfibrose erfolgte neben einer immunsuppressiven Therapie bei deutlichem hämodynamischem Effekt eine Sauerstoff-Langzeitverordnung. Ein Patient wurde bei CTEPH auf Marcumar eingestellt. Bei einem Weiteren zeigte sich eine stabile pulmonale Hämodynamik mit guter RV-Funktion, so dass hier keine Indikation zur pulmonal-spezifischen Therapie gesehen wurde.

70% der Patienten wurden nach Diagnosestellung nach dem ersten Katheter zum Zeitpunkt 1 auf eine vasodilatative Therapie eingestellt. Knapp 10 % davon wurden gleich mit einer Kombinationstherapie behandelt. Bei den restlichen mit Monotherapie fiel die Wahl zu 40% auf inhalatives Ilomedin.

Bei knapp 22% der insgesamt 73 Patienten bestand bereits zum Katheterzeitpunkt 1 eine vasodilatative Therapie. Bei ca. 75% dieser Gruppe bestand diese aus CCB. Bei 44% der genannten Gruppe wurde die bestehende CCB-Therapie nach dem ersten Katheter bei 12,5 % um inhalatives Ilomedin, bei 6,25% um Bosentan und bei 25% um Sildenafil erweitert. Knapp 19% blieben auf CCB Monotherapie.

4.2.3 Der Rechtsherzkatheter als invasive Diagnostik

Alle Patienten wurden zu einem Zeitpunkt 1 und zu einem Zeitpunkt 2 einer Rechtsherzkatheteruntersuchung unterzogen. Zwischen beiden Zeitpunkten lagen durchschnittlich 6 Monate.

Bei ca. 22% des untersuchten Patientenkollektivs stellte der Rechtsherzkatheter zum Zeitpunkt 1 keine Ersttestung dar.

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Rechtsherzkatheteruntersuchungen dienten zum einen der Diagnosesicherung und zum anderen der Verlaufsbeobachtung entweder nach Therapiestart oder vor Therapieerweiterung bei V. a. Progress.

Diese Vorgehensweise ist u. a. auch in den ESC/ERS Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der pulmonalen Hypertonie von Galié et al., 2009 empfohlen worden.

In unserer Arbeit betrug der Untersuchungszeitraum 6,2 +/-8,1 Monate. Leuchte et al., wählten 2005 einen Abstand zwischen den beiden Untersuchungen von 12,6 +/- 1,5 Monaten.

Die Auswahl von 2 Untersuchungszeitpunkten ist aus verschiedenen Gründen sinnvoll. So möchte man Veränderungen der untersuchten invasiven und nicht-invasiven Parameter dokumentieren, um beispielsweise einen Therapieerfolg oder -scheitern bzw. einen Progress der Grunderkrankung rechtzeitig zu beurteilen.

Der Beobachtungszeitraum von 6 Monaten war daher sinnvoll gewählt, um relativ zeitnah einen Progress der Erkrankung bzw. das Nicht-Ansprechen der medikamentösen PH-Therapie festzustellen und um rechtzeitig eine Therapieeskalation vorzunehmen oder bei Scheitern der medikamentösen Therapie die Lungentransplantation zu bahnen (Galié et al., 2009: ESC/ERS Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der pulmonalen Hypertonie).

4.2.4 Sicherheit des Rechtsherzkatheters und Komplikationen während der Untersuchung

Mit der Durchführung vom Rechtsherzkatheter sind Risiken wie z.B. Herzrhythmusstörungen, Blutungen, Infektionen, Pneumothorax, Carotispunktion, Thrombosen, allergische Reaktionen, Kreislaufbeschwerden oder Verletzungen verbunden. In der Praxis sind diese erfreulicherweise sehr selten.

Bei den in unserer Arbeit untersuchten Patienten wurden folgende Komplikationen dokumentiert:

- 1 x Hämatom-Entwicklung ohne Hb-Relevanz
- 1 x Carotispunktion ohne weitere Komplikationen
- 2 x Thrombus-Entwicklung am Katheter ohne weitere Komplikationen
- 1x Herzrhythmusstörungen ohne Interventionsbedarf
- 2 x keine Einschwemmung in PA möglich (PAP wurde aus RVsyst geschätzt)
- 1 x starke Schmerzen an Punktionsstelle

Schwerere Komplikationen traten nicht auf. Bei knapp 11% der Katheteruntersuchungen lagen bezüglich aufgetretener Komplikationen keine Daten vor.

Die Komplikationsrate kann insgesamt als tolerabel angesehen werden und passt zu den publizierten Daten (Höper et al). In dieser multizentrischen Arbeit von Hoeper et al., 2006 wurden über 7200 Rechtsherzkatheterdaten aus Expertenzentren für pulmonale Hypertonie, zu denen auch Giessen zählte, auf Komplikationen ausgewertet. Es zeigte sich eine niedrige Mortalität (0,055%) und Morbidität. Die häufigsten berichteten Komplikationen traten lokal im Zusammenhang mit der venösen Punktion auf und stellten mit 35% Hämatome an der Punktionsstelle, zu 26 % vagale Reaktionen mit Bradykardie und Hypotonie, zu 17 % einen Pneumothorax, zu 10% eine AV-Fistel und zu 7% eine Carotispunktion dar.

Somit zeigte sich auch in unseren Daten, dass der Rechtsherzkatheter in einem PH-Expertenzentrum ein sicheres diagnostisches Werkzeug darstellt.

4.2.5 Versuchsablauf

Zum Untersuchungszeitpunkt 1 wie auch zum Untersuchungszeitpunkt 2 wurden als nicht-invasive Verlaufsp Parameter das BNP, ProBNP, HRS und 6mw und als invasive Verlaufsp Parameter u.a. PVR, mPAP, HMV und venSO₂ gewählt. Leuchte et al. untersuchten 2005 2 Gruppen mit PH und wählten bis auf das ProBNP die gleichen Parameter zur Verlaufsbeurteilung wie in unserer Studie.

4.2.6 Lagerung des BNP

Die in unserer Studie verwendeten EDTA-Plasmaproben zur BNP- und ProBNP - Bestimmung wurden nach Probengewinnung zeitnah in einem -80°C Kühlschrank bis zur weiteren Bearbeitung gelagert.

Bei Raumtemperatur ist eine Stabilität von 4-8 h, bei -20°C eine von 12 Monaten beschrieben (Laborlexikon, Facharztwissen für alle!). Daten über eine Lagerung über mehrere Jahre bei -80°C sind nicht beschrieben.

Vergleicht man unsere BNP-Daten mit z.B. Chin et al., 2007 oder Leuchte et al., 2005, so zeigen sich BNP-Ergebnisse, die in etwa der gleichen Größenordnung liegen. Leuchte et al., untersuchte 2 Gruppen von PH-Patienten zu baseline und nach 12,6 +/- 1,5 monatiger PH-Therapie. Gemittelt lagen die BNP-Werte zu baseline bei 45,51 +/-

7,52 pmol/ml (dies entspricht 157,46 +/- 26,02 pg/ml) und nach Therapie bei 58,2 +/- 11,44 pmol/ml (dies entspricht 201,37 +/- 41,18 pg/ml).

Chin et al. wies in seiner Arbeit gemittelt einen BNP-Spiegel von 78 pg/ml (mit einer Streuung von 0 bis 807 pg/ml) auf, wobei ca. 59 % seiner 27 untersuchten Patienten normwertige BNP-Werte aufzeigten.

Zum Zeitpunkt 1 fand sich in unserer Arbeit ein BNP-Wert von 330 +/- 288 pg/ml und zum Zeitpunkt 2 lag dieser bei 377 +/- 359 pg/ml. Unsere Daten sind daher gut vergleichbar mit Daten anderer Arbeiten. Es ist somit davon auszugehen, dass die Lagerung bei -80C den Proben nicht geschadet hat.

4.3 Invasive und nicht-invasive Parameter zum Zeitpunkt 1

4.3.1 Hämodynamik

In der vorliegenden Arbeit litten die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt 1 im Mittel an einer schweren präkapillaren pulmonalen Hypertonie (mPAP 55,9 +/- 11,3mmHg, PVR 1226 +/-566dyn*sec*cm-5) mit eingeschränktem HMV (3,64 +/- 1,19l/min). Als Ausdruck des eingeschränkten HMV fand sich eine erniedrigte venSO₂ von 58,3 +/- 11,4%.

Leuchte et al., 2005 untersuchten ebenfalls PH-Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Es zeigte sich in dieser Arbeit eine ähnlich schwere pulmonale Druck- und Widerstandserhöhung mit eingeschränktem HMV und venSO₂ zu baseline (mPAP 57,33 +/- 2,54mmHg, PVR 1102,93 +/- 83,52dyn*sec*cm-5, HMV 3,77 +/- 0,17l/min, venSO₂ 56,03 +/- 1,7%).

4.3.2 Laborchemie und 6mw

Die Patienten wiesen deutlich erhöhte ProBNP-Werte mit 2669 +/- 2846pg/ml und BNP-Werte mit 330 +/- 288 pg/ml auf. Der HRS-Spiegel zeigte sich leicht erhöht bei 6,42 +/- 1,99 mg/100ml, der 6mw war stark eingeschränkt mit 291 +/- 106m.

Auch bei Patienten mit PPH (Nagaya et al., 2000) oder PH-Patienten mit Vorhofseptumdefekt (Nagaya et al., 1998), COPD (Bozkanat et al., 2005), Fibrose (Leuchte et al., 2004), CTEPH (Nagaya et al., 2003) wurden erhöhte BNP-Spiegel in der gleichen Größenordnung gefunden.

Der BNP-Wert scheint bei allen Formen der PH pathologisch erhöht. Dies zeigte sich auch bei unserem gemischten Patientenkollektiv.

In einigen Arbeiten waren die HRS-Spiegel von PH Patienten mit der Prognose assoziiert. Zusätzlich fanden Nagaya et al., 1999 eine Korrelation zwischen erhöhten HSR-Werten und der Schwere der PH. In dieser Arbeit lag der HRS-Spiegel vor vasodilatativer Therapie bei $7,1 \pm 1,9$ mg/dl, der PVR bei 22 ± 6 Wood units.

Voelkel et al., 2000 und Hoeper et al., 1999 fanden in ihren Arbeiten eine signifikante Korrelation zwischen der HRS-Konzentration und dem rechtsatrialen Druck. Es zeigte sich ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der HRS und dem cardiac index ($r = 0,48$, $p = 0,0021$) (Hoeper 2000).

Die in unserer Arbeit aufgezeigte Einschränkung im 6mw bei PH-Patienten beschrieben auch alle anderen Studien. Nach wie vor gibt es aber keine verbindlichen Sollwerte für den 6mw.

In der Arbeit von Miyamoto et al., 2000 lag bei PPH-Patienten der 6mw im Schnitt bei 297 ± 188 m, bei Gesunden lag dieser bei 655 ± 91 m. Dies wies eine Signifikanz von $p < 0,001$ auf.

4.3.3 Zusammenfassung Untersuchungszeitpunkt 1

Zusammenfassend lässt sich aus den Daten zum Untersuchungszeitpunkt 1 folgendes sagen:

In unserer Arbeit war eine schwere pulmonale Hypertonie mit erhöhten BNP-, ProBNP- und HRS-Spiegeln verbunden und es zeigte sich eine deutliche Einschränkung der Belastbarkeit im 6mw. Eine Unterscheidung zwischen den PH-Formen anhand der BNP-Erhöhung gelingt jedoch nicht.

Das bedeutet, dass pulmonale Hypertonie über eine Rechtsherzinsuffizienz und Steigerung der Vor- und Nachlast zur Dehnung der Ventikelfwand, zu einer gesteigerten Sekretion und damit zur Erhöhung der Serumspiegel von BNP, ProBNP führt. Der genaue Mechanismus, der zu erhöhten HRS-Konzentrationen beiträgt, ist zwar noch nicht geklärt, jedoch scheinen Medikamente wie Diuretika und die Nierenfunktion keine entscheidende Rolle zu spielen. Über die Herzinsuffizienz erklärt sich das eingeschränkte Belastungsniveau.

4.4 Invasive und nicht-invasive Parameter zum Zeitpunkt 2

4.4.1 Hämodynamik

Auch zum Untersuchungszeitpunkt 2 fand sich bei unseren Patienten im Mittel eine schwere PH (mPAP 56,5 \pm 13,2mmHg, PVR 1198 \pm 554dyn*sec*cm⁻⁵) mit eingeschränktem HMV (3,83 \pm 1,45l/min). Auch hier zeigte sich als Korrelat für das schlechte HMV ein erniedrigter venSO₂ (57,3 \pm 12,4%).

Leuchte et al., 2005 zeigten bei ihren PH-Patienten zum follow-up nach 12 Monatiger PH-Therapie eine vergleichbar schwere pulmonale Hämodynamik mit mPAP 56,03 \pm 2,74mmHg, PVR 1060,05 \pm 96,89dyn*sec*cm⁻⁵, HMV 3,81 \pm 0,18l/min, venSO₂ 55,03 \pm 23,4%.

4.4.2 Laborchemie und 6mw

Zum Zeitpunkt 2 fiel der ProBNP-Spiegel im Mittel um 544 pg/ml auf 1979 pg/ml ab. Dieser Abfall erreichte allerdings nicht das Signifikanzniveau ($p = 0,2$). Der BNP-Spiegel hingegen zeigte sich mit 377 pg/ml nahezu konstant erhöht ($p = 0,47$).

Nagaya et al., konnten im Jahre 2000 zeigen, dass bei überlebenden PH-Patienten der BNP-Wert unter 3 Monatiger Therapie im Verlauf von 217 \pm 38 pg/ml auf 149 \pm 30 pg/ml ($p = 0,05$) fiel. PH-Patienten, die trotz vasodilatativer Therapie mit den BNP-Werten von 365 \pm 77 pg/ml auf 544 \pm 68 pg/ml ($p < 0,05$) anstiegen, verstarben im weiteren Verlauf.

Der HRS-Spiegel wurde mit 4,44 mg/100ml zum Untersuchungszeitpunkt 2 normwertig, obwohl der Abfall nicht das Signifikanzniveau erreichte ($p = 0,43$) und es kam zu einer signifikanten Zunahme der Gehstrecke ($p=0,02$) im Mittel auf 325m.

Nagaya et al., 1999 zeigten nach 44-tägiger Therapie einen Abfall der HRS von 7,1 \pm 1,9 auf 5,9 \pm 1,6 mg/dl ($p < 0,05$). PVR fiel von 22 \pm 6 Wood units auf 17 \pm 7 Wood units mit $p < 0,05$.

4.4.3 Zusammenfassung Untersuchungszeitpunkt 2

Zusammenfassend lässt sich aus den Daten zum Untersuchungszeitpunkt 2 folgendes sagen:

Nach 6 Monatiger Therapie zeigte sich weiterhin eine schwer eingeschränkte pulmonale Hämodynamik. Dies ging erneut mit erhöhten BNP-, ProBNP-, HRS-Werten und einer erniedrigten Belastungsgehstrecke einher. Die Daten stimmen mit vergleichbaren Untersuchungen überein.

Manche Patienten zeigten eine Verbesserung, andere eine Verschlechterung der invasiven und nicht-invasiven Werte, insgesamt erreichten die Veränderungen nicht das Signifikanzniveau. Das bedeutet, dass es durch die vasodilatativ-antiproliferative Therapie im Mittel zu einer Stabilisierung der pulmonalen Hämodynamik gekommen ist. Eine mögliche Erklärung für die Verbesserung der HRS-Werte könnte durch Reduktion der Diuretika bei Verbesserung der Vor- und Nachlast sein.

4.5 Veränderung der invasiven und nicht-invasiven Messwerte von Zeitpunkt 1 nach 2

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen in der pulmonalen Hämodynamik nach 6-monatiger vasodilatativer Mono- oder Kombinationstherapie.

Es fanden sich auch keine signifikanten Veränderungen der Laborchemie wie BNP, ProBNP und HRS.

Die einzige Signifikanz ($p = 0,02$) wurde, wie bereits erwähnt, beim Anstieg des 6mw um gemittelt $30 \pm 101\text{m}$ erreicht.

Vergleicht man die Therapieeffekte von hochdosierten Calciumantagonisten bei „Respondern“ so zeigte die bekannteste Publikation (Rich et al., 1992) bei 64 PPH-Patienten (IPAH, FPAH) im Zeitraum von 07/85 bis 03/91 eine sehr gute Verbesserung der Lebensqualität, Hämodynamik und Belastbarkeit. Ähnliche Bedingungen wie wir hatten Rubin et al., die 2002 in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie 213 Patienten mit IPAH und APAH über 16 Wochen mit Bosentan behandelten und einen signifikanten Therapieeffekt mit deutlicher Steigerung des 6mw unter Therapie aufzeigen konnten. Die Zunahme der Gehstrecke gegenüber Placebo betrug für die später zugelassene Dosis mit $2 \times 125\text{ mg}$ 35 m , die absolute Zunahme der Gehstrecke lag bei 27 m (Rubin 2002). Galié et al., 2005, fanden in einer weltweiten, grossen doppelblinden Studie bei 278 Patienten mit Sildenafil eine signifikante Verbesserung der Belastungsfähigkeit um 45 m bei der zugelassenen Dosierung mit $3 \times 20\text{ mg}$. In dieser Studie wurde zusätzlich eine signifikante Verbesserung in der pulmonalen Hämodynamik dokumentiert.

Eine hämodynamische und klinische Wirksamkeit wird für Sildenafil auch bei interstitiellen Lungenerkrankungen (Ghofrani et al., 2002) und bei nicht - operabler CTEPH (Ghofrani et al., 2003) beschrieben.

Auch gibt es Arbeiten über günstige Effekte von Kombinationstherapien. Ghofrani et al., untersuchten im Jahre 2003 über 9-12 Monate 73 Patienten mit schwerer pulmonal arterieller Hypertonie unter inhalativem Ilomedin und oralem Sildenafil. Sie fanden eine signifikante Verbesserung im 6mw und in der pulmonalen Hämodynamik. Hoeper et al., 2004 untersuchten 58 Patienten mit IPAH unter Bosentan und Sildenafil Therapie. Wirksame Effekte konnten aufgezeigt werden.

In unserem Kollektiv wurde keine signifikante Verbesserung im Verlauf von 6 Monaten auf die pulmonale Hämodynamik und die Laborchemie nachgewiesen werden.

Gründe für diese negativen Ergebnisse könnten in der gemischten Patientenpopulation, der partiell inkompletten Datenbank und einigen Extremwerten liegen. Darüber hinaus fehlte in unserem Kollektiv ein Kontrollkollektiv. Es ist zu erwarten, dass ein solches über 6 Monate eine signifikante Verschlechterung zeigen würde.

4.5.1 Extremwerte (Gründe für die grosse ProBNP-Streuung)

Beim ProBNP findet sich eine große Streuung und eine deutliche Abweichung von der Standardabweichung. Dies ist verursacht v. a. durch fünf Patienten, die hier nun genauer betrachtet werden sollen.

Eine Patientin litt an einer PH bei COPD und Emphysem mit schwer eingeschränkter pulmonaler Hämodynamik. Ihr ProBNP zum Untersuchungszeitpunkt 1 lag bei 7466 pg/ml. Nach 6 Monatiger Sildenafiltherapie fiel dieser auf 4383pg/ml. Die Patientin hatte normale Retentionswerte bei einer Aquaphor-Tagesdosis von 40mg.

Der nächste Patient mit ebenfalls PH bei COPD und Emphysem zeigte einen enorm hohen ProBNP-Spiegel zum Untersuchungszeitpunkt 1 mit 8089 pg/ml, nach 6 Monatiger Sildenafilbehandlung stieg dieser weiter auf 9142 pg/ml an. Seine Diuretikatherapie bestand aus Aldactone 50mg/d, Lasix 20mg/d und Aquaphor 40mg/d. Die Retentionswerte lagen mit 1,7 mg/dl und Harnstoff 62 mg/dl im erhöhten Bereich.

Der folgende Patient litt an einer portopulmonalen Hypertonie mit Leberzirrhose Child A (PAH Klasse I). Die pulmonale Hämodynamik war leicht eingeschränkt bei hyperzirkulatorischem HZV. Er wies zum Untersuchungszeitpunkt 1 einen ProBNP-

Wert von 86,34 pg/ml auf. Nach 6 Monatiger Sildenafiltherapie wurde ein ProBNP von 8,17 pg/ml gemessen. An Diuretika nahm er nur Xipamid 10mg/d und Inspra 25mg/d ein. Die Retentionswerte lagen im Normbereich. Kuntzen et al., beschrieben 2005 in ihrem Case report einen Patienten mit portopulmonaler Hypertonie unter Bosentantherapie mit im Verlauf fallendem BNP-Wert von 339 pg/ml auf 19 pg/ml.

Die vierte der fünf Patienten wies eine schwere Form der IPAH bei jedoch normalem HZV auf. Die diuretische Therapie bestand nur aus Aldactone 50mg/d und Lorzaar plus. Ihre Nierenfunktion war gut und die ProBNP-Werte lagen zum Untersuchungszeitpunkt 1 unter CCB-Therapie bei 143,3 pg/ml und zum Untersuchungszeitpunkt 2 bei 121,7 pg/ml. Da sie gute Responderin war wurde die vasodilatative Therapie nach dem ersten Rechtsherzkatheter nicht erweitert.

Bei der letzten Patientin fand sich eine APAH mit sehr schwerer pulmonaler Druck- und Widerstandserhöhung und stark eingeschränktem HZV bei CREST Syndrom. Diese Patientin zeigte extrem hohe ProBNP-Werte. Zum Untersuchungszeitpunkt 1 lag dieser unter CCB-Therapie bei 12092 pg/ml. Nach 6 Monatiger zusätzlicher Bosentanbehandlung fiel dieser auf knapp 1/3 des Ausgangswertes auf 4097 pg/ml ab. Ihre diuretische Therapie bestand aus Unat 15mg/d und Aldactone 50mg/d mit einem Kreatinin-Wert von 1,6 mg/dl. Dermassen starke Änderungen im BNP bei einzelnen Patienten haben grossen Einfluss auf die Varianzen und senken die Wahrscheinlichkeit für signifikante Ergebnisse.

4.6 Korrelationen der Messparameter zum Zeitpunkt 1

4.6.1 Invasive Parameter untereinander

Zur Beschreibung der Zusammenhänge zwischen den hämodynamischen Parametern wurden diese miteinander korreliert (s. Tabelle 5). Die höchsten Korrelationskoeffizienten fanden sich zwischen HMV und venSO₂ ($r = 0,771$), CVP und venSO₂ mit ($r = -0,638$), PVR und venSO₂ ($r = -0,747$), PVR und HMV mit $r = -0,822$, PVR und mPAP mit $r = 0,655$. Das war alles zu erwarten, weil bei einem hohen PVR der pulmonale Druck ansteigen muss, damit noch ausreichend viel HMV erzielt wird, und weil gleichzeitig die erhöhte Nachlast des rechten Ventrikels das HMV erniedrigt.

Niedrige Korrelationskoeffizienten fanden sich zwischen mPAP und CVP, zwischen mPAP und HMV sowie zwischen mPAP und venSO₂. Das bedeutet, dass die Vorlast zwar mit der Nachlast des rechten Ventrikels korreliert, aber ihr Verhältnis sehr stark

von der rechtsventrikulären Adaptation abhängig ist, die interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt ist.

4.6.2 Nicht-invasive Parameter zueinander

Wie zu erwarten fand sich ein sehr hoher Korrelationskoeffizient ($r = 0,9$) zwischen BNP und ProBNP. Dies erklärt sich durch die Tatsache, dass das BNP ein Spaltprodukt von ProBNP ist und die unterschiedlichen Blutspiegel eigentlich nur durch die unterschiedlichen Plasmahalbwertszeiten erklärt werden. Dieses Ergebnis spricht für eine einwandfreie Lagerungs- und Laborqualität der Messwerte.

Eine weitere hohe Korrelationen fand sich zwischen 6mw und ProBNP mit $r = -0,564$. Das erklärt sich dadurch, dass eine verschlechterte Hämodynamik gleichzeitig das BNP erhöht und den 6mw erniedrigt. Demgegenüber zeigte sich ein niedrigerer Korrelationskoeffizient von nur $r = -0,333$ zwischen 6mw und BNP. Der Grund hierfür könnte sein, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion das NT-proBNP deutlich, das BNP aber nur geringgradig erhöht, aber mit einer vermehrten Morbidität assoziiert ist (Leuchte et al., 2007) So könnte zu erklären sein, warum das ProBNP besser mit dem 6mw korrelierte als das BNP.

Weitere Korrelationen fanden sich zwischen HRS, als möglicher Herzinsuffizienzmarker und ProBNP mit $r = 0,382$ und BNP mit $r = 0,398$.

4.6.3 Nicht-invasive und invasive Parameter zueinander

Die höchsten Korrelationen zeigten sich zwischen BNP und HMV ($r = -0,505$) und BNP zu venSO₂ ($r = -0,507$). Das erklärt sich dadurch, dass ein erniedrigtes HMV bedeutet, dass das Herz seinen Anforderungen nicht mehr standhalten kann und in dieser Situation vermehrt BNP produziert.

Deutlich geringer war die Korrelation von BNP zum PVR ($r = 0,376$). Das bedeutet, dass das BNP nicht die Nachlast des rechten Ventrikels, sondern die Insuffizienz des rechten Ventrikels anzeigt.

Interessanterweise korrelierte auch die HRS zu venSO₂ ($r = -0,411$), PVR ($r = 0,391$), HMV ($r = -0,346$) und CVP ($r = 0,249$). Das deutet darauf hin, dass auch dieser

Parameter mit kardialer Insuffizienz assoziiert ist. Allerdings besteht keine klare pathophysiologische Erklärung für diesen Zusammenhang.

Auch der 6mw war mit PVR ($r = -0,219$), mPAP ($r = 0,046$), HMV ($r = 0,328$) und venSO₂ ($r = 0,251$) korreliert. Das deutet darauf hin, dass auch dieser Parameter als Maß für die kardiopulmonale Insuffizienz wichtige Informationen liefern kann. Es ist jedoch festzustellen, dass die Korrelationen jeweils gering waren und damit keine Vorhersage der Hämodynamik erlauben.

4.6.4 Zusammenfassung Korrelationen zum Untersuchungszeitpunkt 1

Zusammenfassend zeigten die Korrelationen zum Untersuchungszeitpunkt 1, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen nicht-invasiven Parametern wie BNP, ProBNP, HRS und 6mw und den invasiven Parametern wie PVR, venSO₂ und HMV besteht. Nicht-invasive Werte können die pulmonale Hämodynamik einigermaßen gut vorhersagen und könnten damit als Marker der hämodynamischen Einschränkung bei PH geeignet sein.

4.7 Korrelationen der Messparameter zum Zeitpunkt 2 (nach Therapie)

4.7.1 Invasive Parameter untereinander

Ebenso hohe Korrelationskoeffizienten wiesen zum Untersuchungszeitpunkt 2 HMV und venSO₂ mit $r = 0,694$, PVR und venSO₂ mit $r = -0,662$, PVR und HMV mit $r = -0,774$ und PVR und mPAP mit $r = 0,577$ auf. Auch diese Ergebnisse waren zu erwarten und erklären sich durch den mathematischen Zusammenhang zwischen HMV, PVR und mPAP, die letztlich alle vom Ausmaß des pulmonalvaskulären Remodeling abhängen. Sauerstoff-Angebot und -Verbrauch im Gewebe erklären die Beziehung zwischen HMV und venSO₂.

Niedrige Korrelationen wurden zwischen CVP₂ zu PVR₂ mit $0,419$, zwischen CVP₂ zu mPAP₂ mit $0,242$, zwischen mPAP₂ zu HMV₂ mit $-0,188$ und zwischen mPAP₂ zu venSO₂₂ mit $-0,337$ gefunden. Das bedeutet, dass die Vorlast zwar mit der Nachlast des rechten Ventrikels korreliert, aber auch hier wieder individuelle Schwankungen vorliegen, die von der rechtsventrikulären Adaptation abhängig sind.

4.7.2 Nicht-invasive Parameter untereinander

Wieder wie zu erwarten, zeigte sich zum Untersuchungszeitpunkt 2 nach Therapiebeginn bzw. nach Therapieeskalation eine hohe Korrelation zwischen ProBNP und BNP mit $r = 0,871$.

Niedrige Korrelationen fanden sich zwischen HRS zu ProBNP mit $r = 0,290$, zwischen HRS zu BNP mit $r = 0,327$, zwischen HRS zu 6mw mit $r = -0,133$, zwischen 6mw zu ProBNP mit $r = -0,311$ und zwischen 6mw zu BNP mit $r = -0,350$.

Erneut als ein Hinweis, dass HRS als möglicher kardialer Insuffizienzmarker fungiert, zeigte sich eine leichte Korrelation zwischen HRS und BNP und ProBNP. Dies wird erhärtet durch eine ebenfalls signifikante, wenn auch geringe Korrelation zum 6mw. Eine Herzinsuffizienz ist verbunden mit einem niedrigen Belastungsniveau. Als Ausdruck dafür findet sich eine signifikante, wenn auch schwache Korrelation zwischen 6mw und BNP und ProBNP.

4.7.3 Nicht-invasive Parameter und invasive Parameter zueinander

Hohe Korrelationen wurden zwischen BNP zu CVP mit $r = 0,594$, zwischen BNP zu venSO₂ mit $r = -0,581$ und zwischen ProBNP zu venSO₂ mit $r = -0,528$ gefunden.

Das bedeutet, dass bei einer Rechtsherzinsuffizienz die Vorlast erhöht wird und dass im Gewebe durch einen möglichen Rückstau eine erhöhte Sauerstoff-Ausschöpfung stattfindet.

Niedrige Korrelationen zeigten sich zwischen ProBNP zu PVR mit $r = 0,423$, ProBNP zu mPAP mit $r = 0,130$, ProBNP zu HVM mit $r = -0,459$, BNP zu PVR mit $r = 0,464$, BNP zu mPAP mit $r = 0,169$, BNP zu HVM mit $r = -0,480$, HRS zu PVR mit $r = 0,305$, HRS zu mPAP mit $r = 0,062$, HRS zu HVM mit $r = -0,279$, HRS zu venSO₂ mit $r = -0,369$, 6mw zu PVR mit $r = -0,092$, 6mw zu mPAP mit $r = 0,179$, 6mw zu HVM mit $r = 0,313$ und 6mw zu venSO₂ mit $r = 0,258$.

Eine Erklärung für diese Ergebnisse könnte sein, dass bei einer Rechtsherzinsuffizienz die rechtsventrikuläre Vor- und Nachlast Einfluss auf die Belastungsfähigkeit haben und dass neben den bekannten Herzinsuffizienzmarkern wie BNP, ProBNP noch weitere wie HRS das Maß der rechtsventrikulären Einschränkung anzeigen könnten. Die Höhe der Korrelation könnte Hinweis sein auf individuelle Schwankungen, die neben der schon erwähnten Adaptationsfähigkeit des

rechten Ventrikels auch durch weitere Organdysfunktionen wie eine Niereninsuffizienz oder die Einnahme von bestimmten Medikamenten wie Diuretika verursacht werden.

In der Arbeit von Leuchte et al., 2004 fand sich eine negative Korrelation zwischen 6mw und PVR ($r = -0,48$, $p < 0,05$) und eine positive zwischen 6mw und CI ($r = 0,41$, $p < 0,05$). Die Korrelationen betrugen zwischen BNP und PVR $r = 0,61$, $p = 0,001$, zwischen mPAP und BNP ($r = 0,49$, $p = 0,01$), zwischen CI und BNP ($r = -0,48$, $p < 0,05$), zwischen BNP und 6mw ($r = -0,7$, $p < 0,001$).

In der Arbeit von Chin et al., 2007 zeigte sich eine negative Korrelation zwischen BNP und 6mw ($r = -0,59$, $p = 0,04$, $n = 12$)

Miyamoto et al., 2000 konnten eine signifikante Korrelation zwischen 6mw und HMV mit $r = 0,48$, $p < 0,05$ aufzeigen. Zu PVR korrelierte 6mw negativ mit $r = -0,49$, $p < 0,05$. Es fand sich keine Korrelation zwischen 6mw und mPAP.

In der Arbeit von Nagaya et al., 1999 fand man eine negative Korrelation zwischen HRS und HMV ($r = -0,52$, $p < 0,001$) und eine positive Korrelation zu PVR mit $r = 0,57$, $p < 0,001$. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen HRS und venSO₂ ($r = -0,48$, $p < 0,001$). Ähnliches wies die Arbeit von Voelkel et al., 2003 auf. Die HRS zeigte eine positive Korrelation zu HMV mit $r = 0,41$, $p < 0,0001$.

In der retrospektiven Studie von Bendayan et al., 2003 korrelierte die HRS mit dem mPAP, PVR, HMV und 6mw. Die zwischen HRS und 6mw lag bei $r = -0,35$, $p = 0,03$.

4.7.4 Zusammenfassung Korrelationen zum Untersuchungszeitpunkt 2

Zusammenfassend zeigen unsere Korrelationen zum Untersuchungszeitpunkt 2 und die der aktuellen Literatur, dass die nicht-invasiven Parameter auch bei einer Verlaufskontrolle mit der Hämodynamik korrelieren.

4.8 Korrelationen der Veränderungen der Messparameter von Zeitpunkt 1 zu 2

4.8 Korrelationen der Veränderungen der Messparameter von 1 nach 2

4.8.1 Nicht-invasive Parameter zueinander

Die individuelle Veränderung des BNP von Zeitpunkt 1 nach 2 war signifikant mit der entsprechenden Änderung des ProBNP Spiegels korreliert ($r = 0,840$). Eine ebenso hohe Korrelation zeigt sich zwischen den Veränderungen der HRS und den Veränderungen des ProBNP mit $r = 0,726$. Dieses Ergebnis deutet wieder darauf hin, dass HRS eine wichtige Rolle als kardialer Insuffizienzmarker zu spielen scheint.

Nur schwache Korrelationen fanden sich dagegen zwischen den Veränderungen des 6mw und den Veränderungen des ProBNP mit $r = -0,187$, BNP mit $r = -0,030$, HRS mit $r = -0,225$ und zwischen den Veränderungen der HRS und den Veränderungen des BNP mit $r = 0,364$.

Die genannten Veränderungen über die Zeit waren insgesamt also nur gering miteinander assoziiert.

4.8.2 Invasive Parameter zueinander

Weitere hohe Korrelationskoeffizienten fanden sich zwischen den Veränderungen des PVR und den Veränderungen des HVM mit $r = -0,784$, venSO₂ mit $r = -0,735$, mPAP mit $r = 0,498$. Zwischen den Veränderungen des CVP und den Veränderungen des venSO₂ zeigte sich die Korrelation mit $r = -0,616$. Die Korrelation zwischen den Veränderungen des HVM und den Veränderungen des venSO₂ lag bei $r = 0,585$. Insofern waren somit die Veränderungen der genannten hämodynamischen Werte über die Zeit stark miteinander assoziiert.

Schwache Korrelationen sah man dagegen zwischen den Veränderungen zwischen mPAP und den Veränderungen des HVM mit $r = -0,195$ venSO₂ mit $r = -0,305$. Das entspricht den Angaben aus der Literatur und ist typisch für PH Patienten im fortgeschrittenen Stadium.

4.8.3 Nicht-invasive und invasive Parameter zueinander

Hohe Korrelationen zeigten sich zwischen den Veränderungen der HRS zu den Veränderungen des PVR mit $r = 0,461$ und den Veränderungen des 6mw zu den Veränderungen des venSO₂ mit $r = 0,493$. Die Veränderungen der Harnsäure über die Zeit scheinen wieder einmal auf bislang noch nicht geklärte Weise wichtige Hinweise auf die Veränderungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes zu geben. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass bei einer schweren pulmonalen Widerstandserhöhung die

Rechtsherzinsuffizienz stärker ausgeprägt ist. Zur Verbesserung dieser wird die diuretische Therapie erhöht. Diese therapeutische Maßnahme kann dann zur progredienten Niereninsuffizienz führen, worüber dann die HRS-Konzentration im Blut beeinflusst werden könnte. Andererseits kann der Harnsäurespiegel tatsächlich den myokardialen Stress anzeigen und würde sich dadurch als Biomarker qualifizieren.

Bei schwerer Herzinsuffizienz ist die Belastungsfähigkeit herabgesetzt. Die Sauerstoff-Ausschöpfung im peripheren Blut ist erhöht und somit sinkt venSO₂, der als Indikator der Gewebeoxygenierung gilt. Dies könnte ein Grund für den Zusammenhang zwischen den Veränderungen des venSO₂ und den Veränderungen des 6mw sein.

Es zeigte sich eine vergleichsweise gute Korrelation zwischen den Veränderungen des BNP mit den Veränderungen des venSO₂ mit $r = -0,405$ und den Veränderungen des ProBNP mit den Veränderungen des venSO₂ mit $r = -0,410$. Das bedeutet, dass die Veränderungen der Peptidhormone als Herzinsuffizienzmarker Hinweise auf die O₂-Ausschöpfung im Gewebe geben und damit indirekt die Belastung des Herzens anzeigen können.

Geringer fielen die Korrelationen der Veränderungen des ProBNP zu den Veränderungen der sonstigen pulmonalen Hämodynamik aus. So korrelierten die Veränderungen des ProBNP mit den Veränderungen des PVR mit $r = 0,102$, mPAP mit $r = 0,263$, CVP mit $r = 0,206$ und HMV mit $r = 0,050$. Das bedeutet, dass die Veränderungen des ProBNP zwar die Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik anzeigen können, aber keinesfalls zuverlässig. Gründe hierfür können vielseitig sein wie z. B. verschiedene Einflussgrößen, die auf die Stabilität des Peptidhormons einwirken. Einflüsse wie Nierenfunktion, Medikamente, die wiederum selber die Nierenfunktion beeinträchtigen, Alter, Geschlecht und Gewicht. Aber auch Belastung und Adaptation des rechten Ventrikels. Die Stärke der Ventrikelwanddehnung könnte die Sekretionsstärke des Peptidhormons beeinflussen und damit die Blutkonzentration. Dies alles scheinen wichtige Faktoren in der Erklärung der beobachteten Zusammenhänge zu sein. Hinzu kommt, dass die Hämodynamik in völliger Ruhe aufgenommen wurde, die BNP Werte aber die kardiale Situation der vergangenen 5 Halbwertszeiten, sprich ca. 15 Stunden anzeigen, in denen die Patienten unterschiedlich aktiv waren.

Die Veränderungen des BNP korrelierten mit den Veränderungen des PVR mit $r = 0,201$, mPAP mit $r = 0,202$, CVP mit $r = 0,363$, HMV mit $r = -0,223$. Das bedeutet, dass die Veränderungen des BNP die Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik zwar

anzeigen, aber wieder nicht ausreichend zuverlässig. Auch hier sind wie oben schon erwähnt, die genannten Faktoren zu berücksichtigen.

Niedrige Korrelationen fanden sich zwischen den Veränderungen der HRS zu den Veränderungen des mPAP mit $r = 0,301$, CVP mit $r = 0,080$, HMV mit $r = -0,211$ und venSO₂ mit $r = -0,351$. Das bedeutet, dass die Veränderung der HRS-Spiegel auf eine Veränderung der pulmonalen Hämodynamik hinweisen kann. Diese Korrelationen sind aber alle nur schwach und erlauben keine individuelle Vorhersage. Eine Erklärung hierfür könnte die Beeinflussbarkeit der Harnsäure-Konzentration durch z. B. Essen, Fasten, Alkoholgenuss, Medikamente wie Diuretika, glomeruläre Filtrationsrate, BMI, Triglyzeride, Hypoxie und Gewebepерfusion sein (Maglachlan und Rodnan, 1965; Peacock et al., 2004).

Ebenfalls schwach fielen die Korrelationen zwischen den Veränderungen des 6mw und den Veränderungen des PVR mit $r = -0,354$, mPAP mit $r = -0,154$, CVP mit $r = -0,257$ und HMV mit $r = 0,253$ aus. Das bedeutet, dass eine Einschränkung im Belastungstest zwar mit einer Einschränkung in der pulmonalen Hämodynamik verbunden ist, aber ihr Verhältnis stark von individuellen Schwankungen abhängig ist. Der 6mw wird durch Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht beeinflusst, so dass es schwierig ist zu sagen, was der normale und entsprechend dann auch der pathologische Wert für jeden einzelnen ist.

In der Arbeit von Leuchte et al., 2005 fand sich eine positive Korrelation zwischen den Veränderungen des BNP mit den Veränderungen des PVR ($r = 0,55$, $p < 0,01$), des mPAP mit $r = 0,54$, $p < 0,01$. Negativ korrelierten die Veränderungen des BNP mit den Veränderungen von CO ($r = -0,48$, $p < 0,01$), venSO₂ ($r = -0,6$, $p < 0,001$) und 6mw ($r = -0,74$, $p < 0,001$).

In der Arbeit von Nagaya et al., 2000 konnte eine noch bessere Korrelation zwischen den Veränderungen des BNP mit den Veränderungen des PVR ($r = 0,72$, $p < 0,001$) während Prostazyklintherapie gezeigt werden. Die Korrelation zwischen der Veränderung des BNP mit denen des mPAP lag bei $r = 0,43$, $p < 0,05$.

Auch finden sich Arbeiten, die Korrelationen mit NT-ProBNP aufstellen, jedoch existieren keine Arbeiten, die Korrelationen zwischen ProBNP und der pulmonalen Hämodynamik, der Laborchemie oder der Belastung aufzeigen.

Warum die Korrelationen in unserer Untersuchung deutlich geringer waren, lässt sich nicht zuverlässig beantworten. Am ehesten hat es mit der Heterogenität des von uns untersuchten Kollektivs zu tun. Genau diese Heterogenität entspricht aber der „real life“ Situation in den meisten Zentren für pulmonale Hypertonie. Deshalb halten wir die vorliegenden Ergebnisse für praxisrelevant. Sie warnen davor, den Änderungen des BNP Spiegels unkritisch zu vertrauen und wichtige therapeutische Entscheidungen davon abhängig zu machen.

4.8.4 Zusammenfassung Korrelationen der Veränderungen von Zeitpunkt 1 zu 2

Zusammenfassend lässt sich aus den Korrelationen der Veränderungen der Messparameter von Zeitpunkt 1 zu 2 folgendes sagen:

Nicht-invasive Parameter wie BNP, ProBNP und HRS können Veränderungen in der pulmonalen Hämodynamik zwar vorhersagen, aber nicht gut. Die schwachen Korrelationen zeigen, dass die Zusammenhänge starken Schwankungen unterliegen.

4.9 Schlussfolgerung

BNP stellt bei der Diagnosestellung einen wichtigen nicht-invasiven Parameter dar, der bereits erste wertvolle Hinweise in Bezug auf die Schwere der pulmonalen Hämodynamik liefern kann. Er eignet sich ebenfalls als Verlaufsparemeter, um den Krankheitsverlauf unter Therapie zu kontrollieren und zu beurteilen. Die Daten zeigen aber auch, dass der Rechtsherzkatheter weiterhin den Goldstandard in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie darstellt und durch Laborchemie oder Belastungsuntersuchungen nicht ersetzbar ist.

Im Vergleich zum Rechtsherzkatheter sind die Peptidhormone, bedingt durch zahlreiche Einflussfaktoren, nicht in der Lage, den Schweregrad der Erkrankung komplett wiederzugeben. Im Vergleich zu den natriuretischen Peptiden erlaubt eher der Verlauf der Harnsäure eine Vorhersage der hämodynamischen Veränderung.

Die Komplexität der pulmonalen Hypertonie zeigt, dass BNP zwar einen wichtigen Puzzleteil darstellt, dass man zur korrekten Einschätzung der pulmonalen Hypertonie aber alle Puzzleteile benötigt, um zum einen ein klares Bild zu erhalten und zum anderen richtige und rechtzeitige therapeutische Entscheidungen treffen zu können.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die pulmonale Hypertonie (PH) führt zu einer progredienten Rechtsherzinsuffizienz mit abnehmendem Herzzeitvolumen. Der Rechtsherzkatheter gilt als "Goldstandard" zur Erfassung der pulmonalen Hämodynamik. Nicht-invasive Marker der hämodynamischen Veränderungen würden das Patientenmanagement erheblich erleichtern. Brain natriuretic peptide (BNP) und pro brain natriuretic peptide (ProBNP) sind mit der Hämodynamik assoziiert. Ziel dieser Arbeit war es zu prüfen, ob die Veränderungen von BNP, ProBNP und Harnsäure (HRS) im zeitlichen Verlauf geeignet sind, die Veränderung der Hämodynamik anzuzeigen.

Methodik: 73 PH-Patienten wurden retrospektiv in der Zeit zwischen 10/96 bis 02/04 untersucht. Alle Patienten erhielten 2 Rechtsherzkatheteruntersuchungen, deren Abstand im Mittel 6 Monate betrug. Es wurden jeweils die pulmonale Hämodynamik mit den Parametern mittlerer pulmonal arterieller Druck (mPAP), pulmonal arterieller Verschlussdruck (PAWP), zentralvenöser Druck (CVP), Herzminutenvolumen (HMV), pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR), pulmonal arterielle Sauerstoffsättigung (venSO₂) und die Laborwerte ProBNP, BNP, Harnsäure (HSR) und der Sechs-Minuten-Gehtest (6mwd) erhoben.

Ergebnisse: Die Veränderung bestimmter hämodynamischer Parameter war signifikant mit der Veränderung bestimmter nicht-invasiver Marker korreliert: BNP mit venSO₂ ($r = -0,405$), ProBNP mit venSO₂ ($r = -0,410$), HRS mit PVR ($r = 0,461$), 6mwd mit venSO₂ ($r = 0,493$). Die Korrelationen der Veränderungen des BNP und die des ProBNP zu den Veränderungen des PVR, des mPAP, des CVP und des HMV waren nicht signifikant. Interessanterweise waren die Veränderungen der Harnsäure signifikant mit der Veränderung des ProBNP korreliert ($r = 0,726$).

Schlussfolgerung: Von den untersuchten Markern erlaubt der Verlauf der Harnsäure (HRS) die beste Vorhersage der hämodynamischen Veränderungen bei schwerer PH. Das BNP scheint eher die Hämodynamik bei Diagnosestellung anzuzeigen, als zuverlässige Rückschlüsse auf die hämodynamischen Veränderungen zuzulassen.

Die Daten zeigen auch, dass die nicht-invasiven Parameter starken Schwankungen unterliegen und dass der Rechtsherzkatheter somit weiterhin den Goldstandard in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie darstellt und durch Laborchemie oder Belastungsuntersuchungen nicht vollständig ersetzbar ist.

SUMMARY

Background: Pulmonary hypertension (PH) leads to progressive right heart failure with decreasing cardiac output. The right heart catheterization is considered the "gold standard" for assessment of pulmonary hemodynamics. Noninvasive markers of hemodynamic changes would facilitate patient management significantly. Brain natriuretic peptide (BNP) and pro brain natriuretic peptide (ProBNP) are correlated with pulmonary hemodynamics. The aim of this work was to analyze whether the changes of BNP, proBNP and uric acid over time are likely to indicate the change in hemodynamics.

Methods: 73 PH patients were studied retrospectively in the period between 10/96 to 02/04. All patients received two right heart catheterizations. The interval between the two investigations was 6 months on average. In both investigations pulmonary hemodynamics with parameters such as mean pulmonary arterial pressure (mPAP), pulmonary arterial wedge pressure (PAWP), central venous pressure (CVP), cardiac output (CO), pulmonary vascular resistance (PVR), pulmonary arterial oxygen saturation (venSO₂), and the laboratory values proBNP, BNP, uric acid (HRS) and the six-minute walk distance (6wmd) were assessed.

Results: The change of certain hemodynamic parameters was significantly correlated with changes in certain non-invasive markers: venSO₂ with BNP ($r = -0.405$), venSO₂ with proBNP ($r = -0.410$), HRS with PVR ($r = 0.461$), 6wmd with venSO₂ ($r = 0.493$). The correlations of changes in BNP and proBNP to the changes in PVR, mPAP, CVP and CO were not significant. Interestingly, the change in uric acid was significantly correlated with the change of proBNP ($r = 0.726$).

Conclusion: Of the studied parameters, the course of the uric acid (HRS) allows the best prediction of hemodynamic changes in severe PH. It seems that BNP indicates the hemodynamics at diagnosis rather than the hemodynamic changes. The data also show that the non-invasive parameters are variable and thus the right heart catheter continues to be the gold standard for the diagnosis of pulmonary hypertension and is not completely replaceable by laboratory values or exercise testing.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-117.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL, Liou TG, Turner M, Giles S, Feldkircher K, Miller DP, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010 Feb;137(2):376-87.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16; 43(12 Suppl S): 40S-47S.
- Bendayan D, Shitrit D, Ygla M, Huerta M, Fink G, Kramer MR. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97: 130-133.
- Bradley RD. Diagnostic right heart catheterisation with miniature catheters in severely ill patients. *Lancet*. 1964 Oct 31;2(7366):941-2.
- Branthwaite MA, Bradley RD. Measurement of cardiac output by thermodilution in man. *J Appl Physiol*. 1968 Mar;24(3):434-8.
- Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2005; 33: 537-544.
- Chin KM, Channick RN, Kim NH, Rubin LJ. Central Venous Blood Oxygen Saturation Monitoring in Patients With Chronic Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Continuous IV Epoprostenol: Correlation With Measurements of Hemodynamics and Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels. *Chest*. 2007 Sep;132(3):786-92.

- Clark, B.A., Elahi, D., Shannon, R.P., Wei, J.Y., Epstein, F.H.: Influence of age and dose on the end-organ response to atrial natriuretic peptide in Humans. *Am J Hypertens* 4 (1991) 500-507.
- Clerico, A., Del Ry, S., Maffei, S., Prontera, C., Emdin, M., Gianessi, D.: The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: Effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 40(4) (2002) 371-377.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991 Sep 1; 115(5): 343-9.
- De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981 Jan 5; 28 (1): 89-94.
- Dufour B, Maître S, Humbert M, Capron F, Simonneau G, Musset D. High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomas or pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Nov; 171(5): 1321-4.
- European Society of Cardiology, 2009. Pulmonale Hypertonie. Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. European Society of Cardiology, 2009.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17;353(20):2148-57.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and

Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(20):2493-537. Epub 2009 Aug 27. No abstract available. Erratum in: *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(8):926.

- Ghofrani HA, Grimminger F. Treatment of pulmonary arterial hypertension with phosphodiesterase-5 inhibitors. *DMW* 2006; 131: S 311- S 314.
- Ghofrani HA, Hoeper MM. Drug combination treatment of pulmonary arterial hypertension. *DMW* 2006; 131: 330-333.
- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jul 2;42(1):158-64.
- Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Olschewski H, Weissmann N, Enke B, Ghofrani S, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Apr 15;167(8):1139-41.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Sep 21;360(9337):895-900.
- Hall, C.: Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 15;6(3):257-60.
- Hellem H, Haynes F, Dexter L. Pulmonary "capillary" pressure in man. *J Appl Physiol*. 1949 Jul;2(1):24-9.
- Henk CB, Gabriel H, Fleischmann D, Schroeder M, Mostbeck GH. Pulmonale Hypertension und Cor pulmonale. *Radiologie* 1997; 37: 388-401.

- Hoeper MM. Treatment of pulmonary hypertension: endothelin-receptor antagonists. *DMW* 2006; 131: S 308-S 310.
- Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2004 Dec;24(6):1007-10.
- Hoeper MM, Hohlfeld JM, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. *Eur Respir J*. 1999 Mar;13(3):682-5.
- Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 19; 48(12):2546-52.
- Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):858-63.
- Huebl, W. BNP (Brain Natriuretic Peptide, B-Type Natriuretic Paptide) – Übersicht. 2004
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):1023-30.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (9): 1023-1030.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G.: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004; 351:1425-1436.

- Kayikcioglu M, Kültürsay H. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye. Seven years of experience in patients with pulmonary arterial hypertension in Ege University Hospital: diagnostic approach of a single center. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008 Aug; 8 (4): 279-85
- Kett DH, Schein RMH (1999) Die Anlage eines Pulmonalkatheters. In: Sprung CL (Hrsg) *Pulmonalarterienkatheter*. Springer, Heidelberg Berlin New York, S 16-27.
- Kuntzen C, Gülberg V, Gerbes AL. Use of a mixed endothelin receptor antagonist in portopulmonary hypertension: a safe and effective therapy? *Gastroenterology.* 2005 Jan;128(1):164-8.
- Hagemann O. Laborlexikon BNP, "Facharztwissen für alle!". Abbott Diagnostics.
- Hagemann O. Laborlexikon, "Facharztwissen für alle!" Abbott Diagnostics.
- Lagerloef H, Werkoe L (1949) The pulmonary capillary venous pressure pulse in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1: 147-161.
- Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2368-74.
- Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehl W, Vogeser M, Behr J. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Aug 15;170(4):360-5.
- Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, Muehling O, Behr J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest.* 2007 Feb;131(2):402-9.
- Levin, ER, Gardner, DG, Samson, WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998 Jul 30;339(5):321-8.

- Maclachlan MJ, Rodnan GP. Effects of Food, Fast and Alcohol on Serum Uric Acid and Acute Attacks of Gout. *Am J Med.* 1967 Jan;42(1):38-57.
- Magnussen H, Goeckenjan G, Köhler D, Matthys H, Morr H, Worth H, Wuthe H; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Wissenschaft Sektion: Klinische Pneumologie Federführend. Guidelines to long-term oxygen therapy. *Pneumologie.* 2001 Oct;55(10):454-64.
- Mair, J, Hammerer-Lercher, A, Puschendorf, B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2001 Jul;39(7):571-88.
- Maisel AS. B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med.* 2001;2(suppl 2):S13–S18.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Feb;161(2 Pt 1):487-92.
- Mueller, C. and Buser, P. B-type natriuretic peptide (BNP): can it improve our management of patients with congestive heart failure? *Swiss Med Wkly.* 2002 Dec 14;132(43-44):618-22.
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000 Aug 22;102(8):865-70.
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Kyotani S, Satoh T, Nakanishi N, Matsuo H, Kangawa K. Secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with or without pulmonary hypertension complicating atrial septal defect. *Am Heart J.* 1998 Aug;136(2):297-301.
- Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Nakanishi N, Yamagishi M, Kunieda T, Miyatake K. Serum uric acid levels correlate with the

severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Aug;160(2):487-92.

- Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, Nakanishi N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2003 Feb;123(2):338-43.
- Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension. *Clin Res Cardiol.* 2007 May;96(5):301-30.
- Olschewski H. Treatment of pulmonary arterial hypertension: prostacyclin analogs. *DMW* 2006; 131: 304-307.
- Olschewski H and Seeger W. Pulmonary hypertension. Pathophysiology, diagnosis, treatment, and development of a pulmonary-selective therapy. UNI-MED, Bremen, Germany 2002.
- Practice guidelines for pulmonary artery catheterization. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization. *Anesthesiology.* 1993 Feb;78(2):380-94.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30 (1): 104-109.
- Peacock A., Naeije R., Galié N., Reeves J. T. End points in pulmonary hypertension: the way forward. *Eur Respir J* 2004; 23: 947-953.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992 Jul 9;327(2):76-81.

- Roche Diagnostics GmbH, Elecsys ■■■BNP - Ein Laborparameter für die Diagnose und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz. Broschüre Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, 2002.
- Rosenkranz, S. Pulmonal arterielle Hypertonie. Clinical Research in Cardiology Supplements. Band 2, Heft 2, April 2007.
- Rosenkranz, S. Pulmonary hypertension: classification, pathophysiology and noninvasive diagnosis. DMW 2006, 131: 295-299.
- Rosenkranz, S. Pulmonary hypertension: current diagnosis and treatment. Clin Res Cardiol. 2007 Aug;96(8):527-41.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002 Mar 21;346(12):896-903.
- Saggiani F., Pilati S., Targher G., Branzi P., Muggeo M., and Bonora E. Serum Uric Acid and Related Factors in 500 Hospitalized Subjects. Metabolism. 1996 Dec;45(12):1557-61.
- Seldinger SI (1953) Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. Acta Radiol Diagn 39: 368-376.
- Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med. 1970 Aug 27;283(9):447-51.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, Rainisio M, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol. 2002 Aug 21; 40(4):780-8.
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature. 1988 Mar 3;332(6159):78-81.

- Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Veolkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest*. 2000 Jan;117(1):19-24.
- Wahlers, Th. Surgical treatment of pulmonary hypertension. Review article; *DMW* 2006; 131: S 315-S 318.
- Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008 Aug;32(2):503-12.
- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002 Jul 16;106(3):319-24.
- Woolliscroft JO, Lotter H, Fox ICH. Hyperuricemia in acute illness: a poor prognostic sign. *Am J Med* 1982; 72: 58-62.

7 ANHANG

7.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1. Therapieansätze bei PH	5
Abbildung 2. Vereinfachte Darstellung der Spaltung von proBNP in BNP und NTproBNP	7
Abbildung 3. Schematische Darstellung der enzymatischen Spaltung von proBNP in BNP und NTproBNP	7
Abbildung 4. Schema des Systems der natriuretischen Peptide	8
Abbildung 5. Swan Ganz Katheter-Set	22
Abbildung 6 A, B, C. Pulmonale Druckkurven	23
Abbildung 7. Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und des Herzminutenvolumens (HMF)	32
Abbildung 8. Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSo ₂)	33
Abbildung 9. Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und des zentralvenösen Druckes (CVP)	33
Abbildung 10. Korrelation der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSo ₂) und des Herzminutenvolumens (HMF)	33
Abbildung 11. Korrelation der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSo ₂) und des zentral-venösen Druckes (CVP)	34
Abbildung 12. Korrelation des zentralvenösen Druckes (CVP) und des Herzminutenvolumens (HMF)	34
Abbildung 13. Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und des mittleren	

Lungenarteriendrucks (mPAP)	35
Abbildung 14. Korrelation der systemischen ProBNP (pro brain natriuretic peptide) und der systemischen Harnsäure (HSR) – Konzentration	35
Abbildung 15. Korrelation der BNP (brain natriuretrisches peptid) - und HRS (Harnsäure) - Konzentration im Blut	36
Abbildung 16. Korrelation der systemischen BNP und systemischen ProBNP-Konzentration	36
Abbildung 17. Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und der 6-Minuten-Gehstrecke im 6-Minutengehtest (6mw)	37
Abbildung 18. Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtestes (6mw) und des Herzminutenvolumens (HMF)	37
Abbildung 19. Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest (6mw) und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSo2)	37
Abbildung 20. Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtestes (6mw) und des zentralvenösen Drucks (CVP)	38
Abbildung 21. Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtestes (6mw) und der systemischen BNP-Konzentration (HMF)	38
Abbildung 22. Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtestes (6mw) und der systemischen ProBNP-Konzentration (ProBNP)	39
Abbildung 23. Korrelation der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtestes (6mw) und der Harnsäurekonzentration (HSR)	39
Abbildung 24. Korrelation der systemischen ProBNP-Konzentration (ProBNP) und des Lungengefäßwiderstandes (PVR)	40
Abbildung 25. Korrelation der systemischen ProBNP-Konzentration (ProBNP) und des Herzminutenvolumens (HMF)	40

Abbildung 26. Korrelation der systemischen ProBNP-Konzentration und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSo2)	40
Abbildung 27. Korrelation der systemischen ProBNP-Konzentration und des zentralvenösen Druckes (CVP)	41
Abbildung 28. Korrelation des Lungengefäßwiderstandes (PVR) und der systemischen Harnsäure-Konzentration (HRS)	41
Abbildung 29. Korrelation der Harnsäurekonzentration (HSR) und der pulmonal arteriellen Sauerstoffsättigung (venSO2)	42
Abbildung 30. Korrelation der Harnsäurekonzentration (HSR) und des Herzminutenvolumens (HMV)	42
Abbildung 31. Korrelation der systemischen Harnsäurekonzentration (HSR) und des zentral-venösen Drucks (CVP)	42
Abbildung 32. Korrelation der BNP-Blutkonzentration und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung (venSo2)	43
Abbildung 33. Korrelation der BNP-Konzentration im Blut und des zentralvenösen Drucks (CVP)	43
Abbildung 34. Korrelation der systemischen BNP-Konzentration (BNP) und des Lungenwiderstandes (PVR)	44
Abbildung 35. Korrelation der systemischen BNP-Konzentration (BNP) und des Herzminutenvolumens (HMV)	44

7.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1. Schweregradeinteilung der pulmonalen Hypertonie	2
Tabelle 2. BNP-Normwerte	9
Tabelle 3. BNP-Werte bei unterschiedlichen Erkrankungen	10
Tabelle 4. Versuchsablauf	16
Tabelle 5 a, b, c, d, e. Anthropometrische Daten	26
Tabelle 6. Hämodynamische Daten zum Untersuchungszeitpunkt 1, zum Untersuchungszeitpunkt 2 und die Veränderung der Hämodynamik von Untersuchung 1 nach 2	28
Tabelle 7. Laborparameter und 6mw zum Untersuchungszeitpunkt 1, Laborparameter und 6mw zum Untersuchungszeitpunkt 2 und die Veränderung der Laborwerte und des 6mw von Untersuchung 1 nach 2	29
Tabelle 8. Korrelationskoeffizienten der einzelnen Messparameter zum Untersuchungszeitpunkt 1 zueinander	30
Tabelle 9. Korrelationskoeffizienten der einzelnen Messparameter zum Untersuchungszeitpunkt 2 zueinander	31
Tabelle 10. Korrelationskoeffizienten der einzelnen Differenzen der Messparameter vom Untersuchungszeitpunkt 1 nach 2 zueinander	31

7.3 Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

APAH	assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie
art. pCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
art. pO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
art. SO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
art. tO ₂	totale Sauerstoffmenge pro 100 ml arteriellem Blut
AVDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
BNP	brain natriuretic peptide
CCB	Calcium-Kanal-Blocker
CI	cardiac index
CO	cardiac output
CREST	Calcinosis, Raynaud-Symptomatik, Oesophagus Hypomotilität, Sklerodaktylie, Teleangiektasien
CRP	C-reaktives Protein
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CVP	zentralvenöser Druck
Hb	Hämoglobinkonzentration
HF	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
HSR	Harnsäure
HZV	Herzzeitvolumen
LTX	Lungentransplantation
mSAP	mittlerer systemischer Blutdruck
mPAP	mittlerer pulmonal arterieller Druck
PAH	pulmonal arterielle Hypertonie
PA _{diast.}	diastolischer Lungenarteriendruck
PA _{syst.}	systolischer Lungenarteriendruck
PAWP	pulmonal arterieller Verschlußdruck (wedge pressure)
PCH	pulmonal kapilläre Hämangiomatose
PPH	primäre pulmonale Hypertonie
ProBNP	pro brain natriuretic peptide
PTEA	Pulmonalis-Thrombendarteriektomie
PVH	pulmonal venöse Hypertonie
PVOD	pulmonale venookklusive Erkrankung (pulmonary veno-occlusive disease)
PVR	Lungengefäßwiderstand

PVRI	Lungengefäßwiderstandsindex
RRdiast.	diastolischer Blutdruck
RRsyst.	systolischer Blutdruck
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
SVRI	systemischer Gefäßwiderstandsindex
TNT	Troponin T
ven. SO ₂	pulmonal arterielle Sauerstoffsättigung
ven. tO ₂	totale Sauerstoffmenge pro 100 ml venösem Blut
VO ₂	Sauerstoffaufnahme pro Zeit
6mw	6-Minuten-Gehtest (6 minute walk)

7.4 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

7.5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Univ. Prof. Dr. med. Horst Olschewski, leitender Arzt am Univ. Klinikum Graz, für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, seine überaus freundliche und geduldige Betreuung während dieser Arbeit und für seine Genauigkeit in der Überprüfung meiner Daten.

Ich danke Prof. Dr. R. Schulz für allgemein wertvolle Tipps und Herrn Pabst danke ich für die statistische Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich meinen Eltern, Ali Ihsan und Saime Karadas, danken, da sie mir durch ihre vielfältige Unterstützung, ihre Liebe und Gebete mein Studium und diese Dissertation überhaupt erst ermöglicht haben.